



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



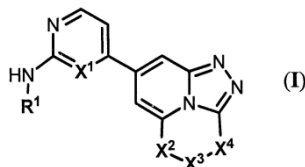
1-0026830

(51)⁷ C07D 498/16; A61K 31/4353; C07D 471/16 (13) B

-
- (21) 1-2016-02419 (22) 03/12/2014
(86) PCT/US2014/068452 03/12/2014 (87) WO 2015/085007 11/06/2015
(30) 61/912,905 06/12/2013 US
(45) 25/12/2020 393 (43) 25/01/2017 346A
(73) GENENTECH, INC. (US)
1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, United States of America
(72) KOLESNIKOV, Aleksandr (US); DO, Steven (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ SERIN/THREONIN KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R¹, X¹, X², X³ và X⁴ là như được xác định trong bản mô tả này, là chất ức chế ERK kinaza. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mà ức chế các kinaza serin/threonin và có tác dụng điều trị bệnh siêu tăng sinh và các bệnh liên quan đến khối u bằng cách ức chế chu trình truyền tín hiệu mà thường là phản ứng quá mức hoặc biểu hiện quá mức ở các mô ung thư. Hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọc đối với ERK (extracellular-signal regulated kinase: kinaza điều tiết bởi tín hiệu ngoại bào). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

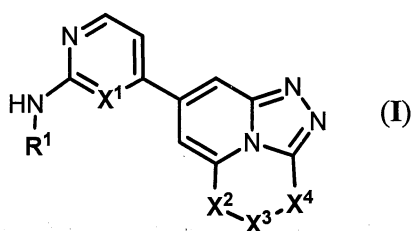
Các quy trình liên quan đến sự sinh trưởng, phát triển của khối u, và di căn là gián tiếp do các chu trình phát tín hiệu gây ra mà được hoạt hóa ở các tế bào ung thư. Chu trình ERK đóng vai trò trung tâm trong việc điều chỉnh sự sinh trưởng của tế bào ở động vật có vú bằng cách làm chậm các tín hiệu ngoại bào từ tyrosin kinaza của thụ thể bề mặt tế bào liên kết phối tử (RTK) như họ erbB, tyrosin kinaza của thụ thể PDGF, FGF, và VEGF. Việc hoạt hóa RTK gây ra một loạt chu trình phosphoryl hóa mà bắt đầu với việc hoạt hóa Ras. Việc hoạt hóa Ras dẫn đến lôi cuốn và hoạt hóa Raf, là serin-threonin kinaza. Sau đó, Raf đã hoạt hóa sẽ phosphoryl hóa và hoạt hóa MEK1/2, mà tiếp đó phosphoryl hóa và hoạt hóa ERK1/2. Khi đã hoạt hóa, ERK1/2 phosphoryl hóa một vài đích tiếp theo sau liên quan đến nhiều hiện tượng ở mức độ tế bào bao gồm các thay đổi đối với bộ khung tế bào và hoạt hóa phiên mã. Chu trình ERK/MAPK là một trong số các chu trình quan trọng nhất đối với sự tăng sinh tế bào, và được tin là chu trình ERK/MAPK thường được hoạt hóa ở nhiều khối u. Gen Ras, mà nằm trước ERK1/2, được gây đột biến ở vài bệnh ung thư bao gồm các khối u ở đại trực tràng, u hắc tố, u vú và u tụy. Hoạt tính Ras cao kèm theo hoạt tính ERK tăng ở nhiều khối u của người. Ngoài ra, các đột biến của BRAF, là một serin-threonin kinaza thuộc họ Raf, liên quan đến hoạt tính kinaza tăng. Các đột biến ở BRAF đã được xác định ở u hắc tố (60%), bệnh ung thư tuyến giáp (cao hơn 40%) và bệnh ung thư đại trực tràng. Các quan sát này cho thấy chu trình phát tín hiệu ERK1/2 là chu trình hấp dẫn đối với

các liệu pháp chống ung thư ở nhiều loại u ở người. (M. Hohno and J. Pouyssegur, *Prog. in Cell Cycle Res.* 2003 5:219)

Do đó, các chất ức chế hoạt tính ERK phân tử nhỏ (tức là hoạt tính ERK1 và/hoặc ERK2) sẽ có tác dụng điều trị nhiều loại bệnh ung thư, ví dụ, u hắc tố, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, và bệnh ung thư buồng trứng. Sáng chế đề xuất các chất này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:



X^1 là N hoặc CH;

X^2 là NR^a , O hoặc S;

X^3 là $(CR^4)_2$, CH_2NR^b , $C(=O)$, $C(=O)NR^b$ hoặc $C(=O)O$ với điều kiện:

nếu X^3 là CH_2NR^b , thì gốc ba vòng của hợp chất có công thức (I) là 6,7,8,9-tetrahydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen,

nếu X^3 là $C(=O)NR^b$, thì gốc ba vòng của hợp chất có công thức (I) là 8,9-đihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on,

nếu X^3 là $CH_2C(=O)$, thì gốc ba vòng của hợp chất có công thức (I) là 8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on, và ,

nếu X^3 là $C(=O)O$, thì gốc ba vòng của hợp chất có công thức (I) là 6H-8-oxa-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(9H)-on;

X^4 là CR^2R^3 hoặc NR^3 với điều kiện khi X^4 là NR^3 , thì X^2 là NR^a và X^3 là $C(=O)$;

R^1 là là (i) heterocyclyl no hoặc không no một phần có 4 đến 7 cạnh hoặc, (ii) được chọn từ nhóm bao gồm 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 2-etyl-2H-pyrazol-3-yl, 2-metyl-2H-pyrazol-3-yl, 2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl,

1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-5-yl, 4-metylthiazol-2-yl, 1-metyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl, 2-metyl-2H-[1,2,3]-triazol-4-yl, 1-metyl-1H-[1,2,4]-triazol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl, 2-metyl-2H-tetrazol-5-yl, 5-metyl-1,3,4-thiadizol-2-yl, oxetan-3-yl, 3-metyloxetan-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, tetrahydropyran-3-yl, 2-metyl-tetrahydropyran-4-yl, 2,2-dimetyl-tetrahydropyran-4-yl, 2-hydroxymetyltetrahydropyran-4-yl, 3-flotetrahydropyran-4-yl và tetrahydrofuran-3-yl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) C_{1-10} alkyl,
- (b) C_{1-10} alkenyl,
- (c) C_{1-10} haloalkyl,
- (d) C_{3-7} xycloalkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl,
- (e) C_{3-7} haloxyaloalkyl hoặc C_{3-7} haloxyaloalkyl- C_{1-6} alkyl,
- (f) C_{1-10} hydroxyalkyl hoặc C_{1-10} dihydroxyalkyl,
- (g) C_{1-3} alkoxy- C_{1-6} alkyl,
- (h) C_{1-3} alkylthio- C_{1-6} alkyl,
- (i) C_{1-10} xyanoalkyl,
- (j) phenyl, phenyl- C_{1-3} alkyl, phenoxy hoặc benzyloxy- C_{1-3} alkyl,

(k) heteroaryl, heteroaryl- C_{1-3} alkyl hoặc heteroaryloxy, trong đó gốc heteroaryl này được chọn từ nhóm bao gồm pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyrid-2(1H)-on và 1-alkylpyrid-2(1H)-on và mỗi heteroaryl này tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, oxit, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xyano, C_{3-6} xycloalkyl và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ halogen, oxo, hydroxyl hoặc C_{1-6} alkoxy; và,

- (l) phenylthio hoặc phenylthio- C_{1-6} alkyl;

mỗi lần xuất hiện, R³ và R⁴ độc lập là hydro hoặc C₁₋₃ alkyl;

R^a và R^b độc lập là hydro hoặc C₁₋₃ alkyl; hoặc,

muối được dụng của nó;

trong đó gốc phenyl bất kỳ tùy ý được thế một hoặc nhiều halogen, xyano, hydroxyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy hoặc C₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ halogen, oxo, hydroxyl hoặc C₁₋₆ alkoxy; và,

trong đó mỗi xycloalkyl tùy ý được thế một cách độc lập bằng một đến ba nhóm halogen, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy hoặc C₁₋₆ haloalkoxy.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn siêu tăng sinh bằng cách cho bệnh nhân có nhu cầu dùng hợp chất có công thức I với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh. Hợp chất có công thức I có thể được dùng riêng rẽ hoặc được dùng cùng với ít nhất một hợp chất chống siêu tăng sinh hoặc hóa trị liệu khác.

Sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế hoạt tính protein kinaza ERK ở tế bào bao gồm bước xử lý tế bào bằng hợp chất có công thức I với lượng hữu hiệu để làm yếu hoặc loại bỏ hoạt tính kinaza ERK.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I và ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó để bào chế thuốc nhằm điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh siêu tăng sinh.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(R)-4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(S)-4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

3-benzyl-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaaxenaphylen-4(5H)-on;

9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on;

(*S*)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on;

(*R*)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on;

4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(*R*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin; hoặc

(*S*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất được phảm chứa hợp chất có công thức 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(*R*)-4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(*S*)-4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

3-benzyl-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaaxenaphylen-4(5H)-on;

9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on;

(*S*)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on;

(*R*)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on;

4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(*R*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin; hoặc

(*S*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

hoặc muối dược dụng của nó; và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “một” thực thể được dùng trong bản mô tả này đề cập đến một hoặc nhiều thực thể đó; ví dụ, hợp chất đề chỉ một hoặc nhiều hợp chất hoặc ít nhất một hợp chất. Như vậy, các thuật ngữ “một”, “một hoặc nhiều”, và “ít nhất một” có thể được sử dụng thay thế nhau trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "như được nêu trên" đề cập đến định nghĩa rộng nhất đối với mỗi nhóm như được đề xuất trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc yêu cầu bảo hộ rộng nhất. Trong tất cả các phương án khác nêu dưới đây, các phần tử thể mà có thể có mặt trong mỗi phương án và không được định nghĩa rõ ràng sẽ giữ sự định nghĩa rộng nhất nêu trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế.

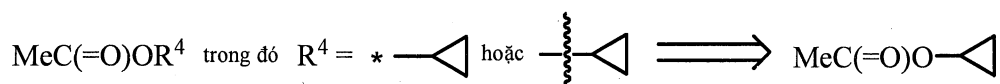
Khi được dùng trong bản mô tả này, cho dù trong cụm từ chuyển tiếp hoặc trong phần yêu cầu bảo hộ, các thuật ngữ "bao gồm" và "chứa" cần được hiểu theo nghĩa không hạn chế. Tức là các thuật ngữ này cần được hiểu đồng nghĩa với các thuật ngữ "có ít nhất" hoặc "bao gồm ít nhất". Nếu được dùng trong ngữ cảnh về quy trình, thuật ngữ "chứa" có nghĩa là quy trình này bao gồm ít nhất các bước đã nêu, song có thể bao gồm các bước bổ sung. Nếu được dùng trong ngữ cảnh về hợp chất hoặc dược phẩm, thuật ngữ "chứa" nghĩa là hợp chất hoặc chế phẩm này chứa

ít nhất các thành phần hoặc dấu hiệu đã nêu, nhưng có thể còn bao gồm các dấu hiệu hoặc các thành phần bổ sung.

Thuật ngữ "một cách độc lập" được dùng trong bản mô tả này để biểu thị rằng biến được áp dụng cho một ví dụ bất kỳ không liên quan đến sự có mặt hoặc không có mặt của biến có định nghĩa tương tự hoặc định nghĩa khác trong cùng một hợp chất. Do đó, trong hợp chất mà trong đó R" xuất hiện hai lần và được xác định "độc lập là cacbon hoặc nitơ", thì cả hai R" có thể là cacbon, cả hai R" có thể là nitơ, hoặc một R" có thể là cacbon và gốc còn lại là nitơ.

Nếu biến bất kỳ (ví dụ, R¹, R^{4a}, Ar, X¹ hoặc Het) xuất hiện nhiều hơn một lần trong gốc hoặc công thức bất kỳ thể hiện và mô tả các hợp chất được sử dụng hoặc được yêu cầu bảo hộ theo sáng chế, thì định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa của nó ở tất cả các lần xuất hiện khác. Ngoài ra, việc kết hợp các phần tử thế và/hoặc các biến chỉ được phép nếu các hợp chất này đem lại các hợp chất ổn định.

Các ký hiệu "*" khi cuối liên kết hoặc nét "~~~~~" thông qua mỗi liên kết đề cập đến điểm gắn của nhóm chức hoặc gốc hóa học khác vào phần còn lại của phân tử của mỗi hợp chất mà gốc đó là một phần. Do đó, ví dụ:



Liên kết được vẽ trong hệ vòng (đối diện với được nối ở đỉnh riêng biệt) biểu thị rằng liên kết đó có thể được gắn vào nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử thích hợp trong vòng.

Thuật ngữ "tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là sự kiện hoặc trường hợp được mô tả sau đó có thể, nhưng không nhất thiết, xảy ra, và việc mô tả đó bao gồm các ví dụ, trong đó sự kiện hoặc trường hợp xảy ra và các ví dụ trong đó chúng không xảy ra. Ví dụ, "tùy ý được thế" nghĩa là gốc tùy ý được thế có thể kết hợp nguyên tử hydro hoặc phần tử thế.

Thuật ngữ "khoảng" được dùng trong bản mô tả này nghĩa là xấp xỉ, trong vùng, khoảng chừng, hoặc gần. Khi thuật ngữ "khoảng" được sử dụng cùng với khoảng giá trị số, nó thay đổi khoảng đó bằng cách kéo dài các giới hạn cao hơn và

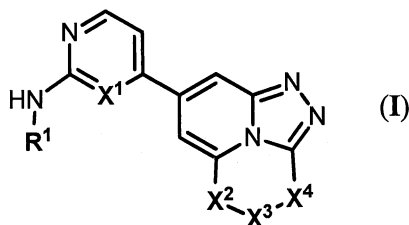
thấp hơn các trị số đã nêu. Nói chung, thuật ngữ "khoảng" được dùng trong bản mô tả này để thay đổi trị số cao hơn và thấp hơn trị số đã nêu khoảng 20%.

Khi được dùng trong bản mô tả này, việc thể hiện khoảng giá trị số đối với một biến nhằm cho thấy rằng sáng chế có thể được thực hiện với biến bằng trị số bất kỳ trong số các trị số nằm trong khoảng đó. Do đó, đối với biến mà vốn là riêng rẽ, thì biến này có thể bằng trị số nguyên bất kỳ trong khoảng bằng số, bao gồm các điểm đầu mút của khoảng này. Tương tự, đối với biến mà vốn là liên tục, thì biến có thể bằng giá trị thực bất kỳ trong khoảng bằng số, bao gồm các điểm đầu mút của khoảng này. Ví dụ, biến được mô tả là có trị số nằm trong khoảng từ 0 đến 2, có thể là 0, 1 hoặc 2 đối với các biến mà vốn là riêng rẽ, và có thể là 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, hoặc trị số thực bất kỳ khác đối với các biến mà vốn là liên tục.

Các hợp chất có công thức I thể hiện hiện tượng hổ biến. Các hợp chất hổ biến có thể tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều loại có thể chuyển đổi lẫn nhau. Các chất hổ biến dị biến proton tạo ra sự di trú của nguyên tử hydro đã được liên kết cộng hóa trị giữa hai nguyên tử. Các chất hổ biến thường tồn tại cân bằng và các nỗ lực để phân ly từng chất hổ biến thường tạo ra hỗn hợp có các tính chất hóa học và vật lý phù hợp với hỗn hợp gồm các hợp chất này. Vị trí cân bằng phụ thuộc vào các đặc điểm hóa học trong phân tử. Ví dụ, trong nhiều aldehyt béo và keton, như axetaldehyt, dạng keto chiếm ưu thế; trong khi trong các phenol, dạng enol chiếm ưu thế. Các chất hổ biến dị biến proton thường gặp bao gồm keto/enol ($-C(=O)-CH_2 \rightleftharpoons -C(OH)=CH-$), axit amit/imidic ($-C(=O)-NH_2 \rightleftharpoons -C(OH)=N-$) và các chất hổ biến amidin ($-C(=NR)-NH_2 \rightleftharpoons -C(-NHR)=N-$). Hai chất sau cuối này đặc biệt thường gặp ở các vòng heteroaryl và vòng dị vòng và sáng chế bao hàm tất cả các dạng hổ biến của các hợp chất này.

Các hợp chất có công thức I có thể chứa tâm axit hoặc bazơ và các muối thích hợp được tạo ra từ các axit hoặc bazơ có thể tạo ra các muối không độc mà có hoạt tính kháng virus tương tự. Các ví dụ về muối của các axit vô cơ bao gồm các muối hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, clorua, bromua, iodua, sulfat, bisulfat, nitrat, phosphat, hydrophosphat. Các ví dụ về muối của các axit hữu cơ bao gồm các muối axetat, fumarat, pamoat, aspartat, besylat, cacbonat, bicacbonat, camsylat, D và L-lactat, D và L-tartrat, esylat, mesylat, malonat, orotat, gluceptat,

metylsulfat, stearat, glucuronat, 2-napsylat, tosylat, hibenzat, nicotinat, isethionat, malat, maleat, xitrat, gluconat, succinat, sacarar, benzoat, esylat, và pamoat. Xem tổng quan về các muối thích hợp trong tài liệu: Berge *et al*, *J. Pharm. Sci.*, 1977 66:1-19 và G. S. Paulekuhn *et al. J. Med. Chem.* 2007 50:6665.



Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trên. Trong tất cả các phương án khác nêu dưới đây, các phần tử thế mà có thể có mặt trong mỗi phương án và không được định nghĩa rõ vẫn có định nghĩa rộng nhất được nêu trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là CH_2 và X^4 là CR^2R^3 . Theo một phương án thực hiện bổ sung, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là N. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo một phương án thực hiện bổ sung, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là N. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là $(CH_2)_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo một phương án thực hiện bổ sung, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là N. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là CH_2NR^b và X^4 là CR^2R^3 . Theo một phương án thực hiện bổ sung, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là N. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)CH_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo một phương án thực hiện bổ sung, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là N. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)NR^b$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo một phương án thực hiện bổ sung, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là N. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là O, X^3 là CH_2 và X^4 là CR^2R^3 . Theo một phương án thực hiện bổ sung, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là N. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là O, X^3 là $(CH_2)_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo một phương án thực hiện bổ sung, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là N. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)$ và X^4 là NR^3 . Theo một phương án thực hiện bổ sung, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là N. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^1 là CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^2 là phenyl- C_{1-3} alkyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo một phương án thực hiện bổ sung, X^2 là NR^a , X^3 là CH_2 và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $(CH_2)_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là CH_2NR^b và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)CH_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)NR^b$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là O, X^3 là CH_2 và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là O, X^3 là $(CH_2)_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án bất kỳ trong số các phương án thực hiện bổ sung nêu trên, X^1 có thể là N hoặc CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^2 heteroaryl- C_{1-3} alkyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo một phương án thực hiện bổ sung, X^2 là NR^a , X^3 là CH_2 và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $(CH_2)_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là CH_2NR^b và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)CH_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)NR^b$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là O, X^3 là CH_2 và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là O, X^3 là $(CH_2)_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án bất kỳ trong số các phương án thực hiện bổ sung nêu trên, X^1 có thể là N hoặc CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^2 là phenoxy tùy ý được thế hoặc heteroaryloxy và R^3 là hydro. Theo một phương án thực hiện bổ sung, X^2 là NR^a , X^3 là CH_2 và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $(CH_2)_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là CH_2NR^b và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)CH_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)NR^b$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là O, X^3 là CH_2 và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án thực hiện bổ sung khác, X^2 là O, X^3 là $(CH_2)_2$ và X^4 là CR^2R^3 . Theo phương án bất kỳ trong số các phương án thực hiện bổ sung nêu trên, X^1 có thể là N hoặc CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó CR^2R^3 có cấu hình (S). Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó CR^2R^3 có cấu hình (R). Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó có các phần tương đương của các chất đồng phân (R) và (S) (tức là hỗn hợp triệt quang). Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó được làm giàu chất đồng phân (R) hoặc (S). Theo phương án khác nữa của sáng chế, phần tử thế R^2 có cấu hình β . Theo phương án khác nữa của sáng chế, phần tử thế R^2 có cấu hình α .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là O, X^3 là CH_2 hoặc $(CH_2)_2$ và R^1 là tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế. Theo một phương án thực hiện bổ sung, R^2 là phenyl- C_{1-3} alkyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là benzyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là heteroaryl-metyl được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy hoặc heteraryloxy tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy tùy ý được thế và R^3 là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là O, X^3 là $(CH_2)_2$ và R^1 là pyrazolyl tùy ý được thế. Theo một phương án thực hiện bổ sung, R^2 là phenyl- C_{1-3} alkyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là benzyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là heteroaryl-metyl được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy hoặc heteraryloxy tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy tùy ý được thế và R^3 là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là O, X^3 là CH_2 và R^1 là pyrazolyl tùy ý được thế. Theo một phương án thực hiện bổ sung, R^2 là phenyl- C_{1-3} alkyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là benzyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là heteroaryl-metyl được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy hoặc heteraryloxy tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy tùy ý được thế và R^3 là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là O, X^3 là CH_2 và R^1 là 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl). Theo một phương án thực hiện bổ sung, R^2 là phenyl- C_{1-3} alkyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là benzyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là benzyl và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là heteroaryl-metyl được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ

sung khác, R^2 là phenoxy hoặc heteraryloxy tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy tùy ý được thế và R^3 là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^2 là O, X^3 là $(CH_2)_2$ và R^1 là 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl). Theo một phương án thực hiện bổ sung, R^2 là phenyl- C_{1-3} alkyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là benzyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là benzyl và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là heteroaryl-metyl được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (1H-pyrazol-1-yl)metyl tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy hoặc heteraryloxy tùy ý được thế và R^3 là hydro. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy tùy ý được thế và R^3 là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ được chọn từ các hợp chất I-1 đến I-109 trong Bảng I.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nặng của rối loạn siêu tăng sinh ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này để dùng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này để dùng trong điều trị.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm để dùng trong việc điều trị bệnh siêu tăng sinh chứa hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 ,

X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính protein kinaza ERK ở tế bào bao gồm việc xử lý tế bào bằng hợp chất có công thức trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính protein kinaza ERK ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nặng của rối loạn siêu tăng sinh ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của rối loạn siêu tăng sinh được chọn từ nhóm bao gồm u tuyến, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư biểu mô biểu bì, bệnh ung thư biểu mô có nang, bệnh ung thư ở tuyến sinh dục-niệu, u nguyên bào đệm, bệnh Hodgkin, các bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư gan, u sừng gai, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư biểu mô tế bào lớn, các bệnh bạch cầu, bệnh ung thư tuyến phổi, bệnh ung thư phổi, các rối loạn lympho, u hắc tố và bệnh ung thư da không phải là u hắc tố, hội chứng loạn sản tủy, u nguyên bào thần kinh, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô u nhú, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng, sacôm, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhỏ, bệnh ung thư tinh hoàn, u quái ác tính, bệnh ung thư tuyến giáp, và bệnh ung thư biểu mô không biệt hóa ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 ,

R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của rối loạn siêu tăng sinh được chọn từ nhóm bao gồm u hắc tố, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến giáp bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú và bệnh ung thư buồng trứng ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của rối loạn siêu tăng sinh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh bạch cầu sinh tủy xương cấp tính, bệnh bạch cầu mãn dòng bạch cầu đơn nhân, bệnh bạch cầu sinh tủy xương mãn tính, đa u tủy và bệnh bạch cầu thể tủy ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của rối loạn siêu tăng sinh ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng đồng thời hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này và ít nhất một tác nhân hóa trị liệu khác được sử dụng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này để bào chế thuốc để điều trị bệnh siêu tăng sinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 29, sử dụng hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a và R^b là như nêu trong bản mô tả này để dùng trong việc điều trị bệnh siêu tăng sinh.

Theo phương án khác, R¹ được chọn từ heteroaryl hoặc heteroaryl-C₁₋₆ alkyl tùy ý được thể, trong đó heteroaryl này được chọn từ nhóm bao gồm isoxazol, pyridinyl, pyridon, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazol, thiazolyl, triazolyl, N-C₁₋₆ alkyl-pyrazolyl và N-C₁₋₆ alkyl triazolyl hoặc heterocyclyl, trong đó heterocyclyl này được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl và N-C₁₋₆ alkyl-piperidinyl. Theo một phương án thực hiện bổ sung, R¹ được chọn từ 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 2-etyl-2*H*-pyrazol-3-yl, 2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl, 2-isopropyl-2*H*-pyrazol-3-yl, 1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl, 1-etyl-1*H*-pyrazol-5-yl, 4-metylthiazol-2-yl, 1-metyl-1*H*-[1,2,4]triazol-3-yl, 2-metyl-2*H*-[1,2,3]-triazol-4-yl, 1-metyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-5-yl, 1,3-đimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl, 1,3,5-trimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1*H*-tetrazol-5-yl, 2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl, 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, oxetan-3-yl, 3-metyloxetan-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl, tetrahydropyran-3-yl, 2-metyl-tetrahydropyran-4-yl, 2,2-đimetyl-tetrahydropyran-4-yl, 2-hydroxymetyltetrahydropyran-4-yl, 3-flotetrahydropyran-4-yl và tetrahydrofuran-3-yl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R¹ được chọn từ oxetan-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, 1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl, 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl, 2-metyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl và 1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác nữa, R¹ được chọn từ 1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl và 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl.

Theo phương án khác, ví dụ, R² là (a) C₁₋₁₀ alkyl, chọn trong số metyl, etyl, 2-metylbutyl, 2,3-đimetylbutyl, 2,2-đimetylbutyl, 2-etylbutyl, 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, isopentyl, neopentyl, isobutyl, 3,3-đimetylbutyl, butyl, propyl, triflometyl, 4-metylpentyl, 3-metylbutan-2-yl; (b) C₁₋₁₀ alkenyl; (c) C₁₋₁₀ haloalkyl, ví dụ, 2-flobutyl, 4,4,4-triflo-2-metylbutyl, 3,3,3-triflo-2-metylpropyl, 2,2,2-trifloetyl, 3,3,3-triflopropyl, 2-flo-2-metylpropyl, 3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl, 1,1-điflopropyl, 3-flo-3-metylbutyl, 2,2-điflopropyl, 2-(triflometyl)butyl, 3-flo-2-(flometyl)propyl; (d) C₃₋₇ xycloalkyl hoặc C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl, ví dụ, xyclopropyl, xyclohexyl, xyclohexymetyl, (1-(1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl, (1-isopropylxyclopropyl)metyl, (1-etylxyclopropyl)metyl, (xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, (1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, và xyclohexyletyl; (e) C₃₋₇ haloxycloalkyl hoặc C₃₋₇ haloxycloalkyl-C₁₋₆ alkyl, ví dụ, (2,2-

đifloxypropyl)metyl, (3,3-đifloxybutyl)metyl, (4,4-đifloxylohexyl)metyl; (f) C₁₋₁₀ hydroxyalkyl hoặc C₁₋₁₀ đihydroxyalkyl, ví dụ, 1-hydroxy-3-metylbutyl, 1-hydroxy-2-metylpropyl, 2-hydroxy-2-metylpropyl, 2-hydroxyetyl, 1-hydroxy-2-metylbutyl, 2-hydroxy-3-metylbutyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxy-2-metylpropyl, 1-hydroxy-2-metylpropyl, 1-hydroxy-2-metylpropyl, 2-hydroxy-2-metylpropyl, 2-hydroxyetyl, 1-hydroxy-2-metylbutyl, 2-hydroxy-3-metylbutyl, 2-hydroxybutyl và 1-hydroxybutyl; (g) C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₆ alkyl, ví dụ, 2-metoxi-3-metylbutyl, 2-etoxybutyl, 3-metoxi-2-metylpropyl, 3,3,3-triflo-2-metoxipropyl, 2-etoxyetyl, *tert*-butoxymetyl, isopropoxymetyl, 2-metoxietyl, isobutoxymetyl, metoxymetyl, 1-metoxi-2-metylpropyl, 2-metoxietyl, 2-metoxipropyl, 3-hydroxy-2-metylpropyl, 2-metoxi-2-metylpropyl, 2-(2-floetoxi)propyl, 2-(xyclopropylmetoxi)propyl, benzyloxymetyl; (h) C₁₋₃ alkylthio-C₁₋₆ alkyl, ví dụ, 1,2-(metylthio)butyl, 2-(metylthio)etyl, 2-(metylthio)propyl, (isopropylthio)metyl, (*tert*-butylthio)metyl và (isobutylthio)metyl; (j) C₁₋₁₀ xyanoalkyl, ví dụ, 2-xyano-2-metylpropyl, và 2-butannitril (j) phenyl, phenyl-C₁₋₃ alkyl, phenoxy hoặc benzyloxy-C₁₋₃ alkyl, ví dụ, 4-clophenyl, 3-clophenyl, 2-clophenyl, 4-flophenyl, 3-flophenyl, 2-clophenyl, 4-metoxiphenyl, 3-flo-4-metoxiphenyl, 4-clo-3-flophenyl, benzyl, 2-flobenzyl, 2-clobenzyl, 2-metoxibenzyl, 2-(triflometyl)benzyl, 2-metylbenzyl, 3-bromobenzyl, 3-clobenzyl, 3-flobenzyl, 3-xyclopropylbenzyl, 3-xyclobutylbenzyl, 3-(triflometyl)benzyl, 3-metoxibenzyl, 3-(điflometoxi)benzyl, 3-(triflometoxi)benzyl, 3-xyanobenzyl, 4-clobenzyl, 4-flobenzyl, 4-(triflometyl)benzyl, 4-metoxibenzyl, 4-(điflometoxi)benzyl, 4-(metylthio)benzyl, 4-metylbenzyl, 4-(triflometoxi)benzyl, 4-etoxybenzyl, 2,3-điflobenzyl, 2,3-điclobenzyl, 2-flo-4-metoxibenzyl, 2-clo-4-flobenzyl, 2,4-điclobenzyl, 2,4-điflobenzyl, 2-flo-4-(triflometyl)benzyl, 2,5-điflobenzyl, 2-clo-6-flobenzyl, 2,6-điflobenzyl, 3-flo-4-metoxibenzyl, 3-flo-4-(triflometoxi)benzyl, 3,4-điflobenzyl, 3-clo-4-flobenzyl, 3-clo-4-metoxibenzyl, 3-clo-5-flobenzyl, 3-flo-5-(triflometyl)benzyl, 3,5-điflobenzyl, 3,5-điflobenzyl, 4-clo-2-flobenzyl, 4-(điflometoxi)-2-flobenzyl, 4-clo-3-flobenzyl, 4-flo-3-metoxibenzyl, 2,3-điflo-4-metoxibenzyl, 2,3,4-triflobenzyl, 2,4,5-triflobenzyl, 3,5-điflo-4-metoxibenzyl, 4-etoxy-2,3-điflobenzyl, phenetyl, 3-clophenetyl, 4-clophenetyl, 1-(4-clophenyl)etyl, 1-metoxi-2-phenyleetyl, 1-(4-clophenyl)-2-metylpropyl, 1-phenyleetyl, 2-(4-clophenyl)propan-2-yl, (4-clophenyl)điflometyl, 1-metoxi-1-

phenyletyl, điflo(3-flo-4-metoxyphenyl)metyl, 3-flo-4-metoxyphenetyl, 2-clophenetyl, 2-(4-flophenyl)-2-metylpropyl, 2-(4-metoxyphenyl)-2-metylpropyl, 2-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)etyl, 3,3,3-triflo-2-(4-metoxyphenyl)propyl, 3,3,3-triflo-2-(4-flophenyl)propyl, 2-(4-clophenyl)-2-metoxyetyl, 2-(4-clophenyl)-2-hydroxyetyl, 3,3,3-triflo-2-(4-metoxyphenyl)propyl, 2-hydroxy-2-(4-metoxyphenyl)etyl, phenoxy, 2-flo-phenoxy, 3-flophenoxy, 4-flophenoxy, 3,4-điflophenoxy và 3-metylphenoxy; (k) heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₃ alkyl hoặc heteroaryloxy, 1H-pyrazol-1-yl 1H-pyrazol-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1-(C₁₋₃ alkyl)-1H-pyrazol-3-yl, ví dụ, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-(C₁₋₃ alkyl)-1H-pyrazol-4-yl, ví dụ, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, (thiazol-2-yl)-C₁₋₃ alkyl, (thiazol-4-yl)-C₁₋₃ alkyl, (thiazol-5-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isothiazol-3-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isothiazol-4-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isothiazol-5-yl)-C₁₋₃ alkyl, (oxazol-2-yl)-C₁₋₃ alkyl, (oxazol-4-yl)-C₁₋₃ alkyl, (oxazol-5-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isoxazol-3-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isoxazol-4-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isoxazol-5-yl)-C₁₋₃ alkyl 1H-imidazol-2-yl, (1H-imidazol-2-yl)-C₁₋₃ alkyl, (1-(C₁₋₃ alkyl)-1H-imidazol-2-yl)-C₁₋₃ alkyl, 1H-imidazol-5-yl, 1-(C₁₋₃ alkyl)-1H-imidazol-5-yl, và (1-(C₁₋₃ alkyl)-1H-imidazol-5-yl)-C₁₋₃ alkyl; thiophen-2-ylmetyl, thiazol-2-ylmetyl, (1-metylpyrazol-3-yl)metyl, (1-metylpyrazol-4-yl)metyl, (1-metylimidazol-2-yl)metyl, (1-xyclopropyl-3,5-đimetylpyrazol-4-yl)metyl, (1,3-đimetylpyrazol-5-yl)metyl, (3-xyclopropylpyrazol-1-yl)metyl, (4-metylthiazol-2-yl)metyl, (5-metylthiazol-2-yl)metyl, (5-clothiophen-2-yl)metyl, (5-xyclopropylthiophen-2-yl)metyl, (5-xyanothiophen-2-yl)metyl, 2-(1,2,4-triazol-5-yl)etyl, 2-(4-(triflometyl)pyrazol-1-yl)etyl, pyridinyl như pyridin-2-yl, pyridin-3-yl pyridin-4-yl, 1-(pyridin-2(1H)-on), (1-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-4-yl)metyl, pyridin-4-ylmetyl, 5-clopyridin-2-yl)metyl, (2-metoxypyridin-3-yl)metyl, (6-metoxypyridin-3-yl)metyl, (6-metoxypyridin-2-yl)metyl hoặc 5-(pyridin-2(1H)-on), (5-flo-3-pyridyl)oxy, (5-clo-3-pyridinyl)oxy; và (l) phenylthio hoặc phenylthio-C₁₋₆ alkyl.

Theo một phương án thực hiện bổ sung, R² là benzyl, 2-flobenzyl, 2-clobenzyl, 2-metoxybenzyl, 2-(triflometyl)benzyl, 2-metylbenzyl, 3-bromobenzyl, 3-clobenzyl, 3-flobenzyl, 3-xyclopropylbenzyl, 3-(triflometyl)benzyl, 3-metoxybenzyl, 3-(điflometoxy)benzyl, 3-(triflometoxy)benzyl, 3-xyanobenzyl, 4-

clobenzyl, 4-flobenzyl, 4-(triflometyl)benzyl, 4-metoxibenzy, 4-(điflometoxy)benzyl, 4-(metylthio)benzyl, 4-metylbenzyl, 4-(triflometoxy)benzyl, 4-etoxybenzyl, 2,3-điflobenzyl, 2,3-điclobenzyl, 2-flo-4-metoxibenzy, 2-clo-4-flobenzyl, 2,4-điclobenzyl, 2,4-điflobenzyl, 2-flo-4-(triflometyl)benzyl, 2,5-điflobenzyl, 2-clo-6-flobenzyl, 2,6-điflobenzyl, 3-flo-4-metoxibenzy, 3-flo-4-(triflometoxy)benzyl, 3,4-điflobenzyl, 3-clo-4-flobenzyl, 3-clo-4-metoxibenzy, 3-clo-5-flobenzyl, 3-flo-5-(triflometyl)benzyl, 3,5-điflobenzyl, 3,5-điflobenzyl, 4-clo-2-flobenzyl, 4-(điflometoxy)-2-flobenzyl, 4-clo-3-flobenzyl, 4-flo-3-metoxibenzy, 2,3-điflo-4-metoxibenzy, 2,3,4-triflobenzyl, 2,4,5-triflobenzyl, 3,5-điflo-4-metoxibenzy, 4-etoxy-2,3-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, một hoặc cả hai nguyên tử hydro trên nhóm metylen benzylic được thế bằng đoteri.

Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là benzyl, 3-flo-4-clophenyl, 4-flobenzyl, 4-metoxibenzy, 3-flo-4-metoxibenzy, 4-clo-3-flophenyl, 3,4-điflobenzyl, 2-flo-4-metoxibenzy, 2-clobenzyl.

Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 1-(C₁₋₃ alkyl)-1H-pyrazol-3-yl, ví dụ, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-(C₁₋₃ alkyl)-1H-pyrazol-4-yl, ví dụ, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, (thiazol-2-yl)-C₁₋₃ alkyl, (thiazol-4-yl)-C₁₋₃ alkyl, (thiazol-5-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isothiazol-3-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isothiazol-4-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isothiazol-5-yl)-C₁₋₃ alkyl, (oxazol-2-yl)-C₁₋₃ alkyl, (oxazol-4-yl)-C₁₋₃ alkyl, (oxazol-5-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isoxazol-3-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isoxazol-4-yl)-C₁₋₃ alkyl, (isoxazol-5-yl)-C₁₋₃ alkyl (1H-imidazol-2-yl)-C₁₋₃ alkyl, (1-(C₁₋₃ alkyl)-1H-imidazol-2-yl)-C₁₋₃ alkyl, 1-(C₁₋₃ alkyl)-1H-imidazol-5-yl, và (1-(C₁₋₃ alkyl)-1H-imidazol-5-yl)-C₁₋₃ alkyl, thiophen-2-ylmetyl, thiazol-2-ylmetyl, (1-metylpyrazol-3-yl)metyl, (1-metylpyrazol-4-yl)metyl, (1-metylimidazol-2-yl)metyl, (1-xyclopropyl-3,5-đimetylpyrazol-4-yl)metyl, (1,3-đimetylpyrazol-5-yl)metyl, (3-xyclopropylpyrazol-1-yl)metyl, (4-metylthiazol-2-yl)metyl, (5-metylthiazol-2-yl)metyl, (5-clothiophen-2-yl)metyl, (5-xyanothiophen-2-yl)metyl, 2-(1,2,4-triazol-5-yl)etyl, 2-(4-(triflometyl)pyrazol-1-yl)etyl, (3-metylisoxazol-5-yl)metyl, (isoxazol-5-yl)metyl, (isoxazol-4-yl)metyl, (isoxazol-3-yl)metyl, (oxazol-2-yl)metyl, (oxazol-4-yl)metyl, (oxazol-5-yl)metyl.

Theo một phương án thực hiện bổ sung, R² là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl, (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl, (4-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl, (4-m-

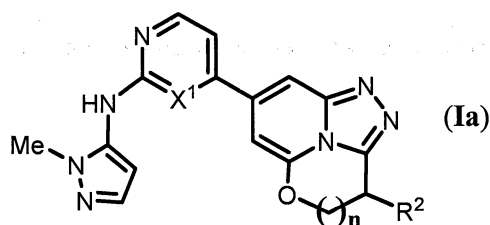
ethylthiazol-2-yl)methyl, (3-methylisoxazol-5-yl)methyl và (1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl.

Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy, 2-flo-phenoxy, 3-flo-phenoxy, 4-flophenoxy, 3,4-điflophenoxy và 3-methylphenoxy, (5-clo-3-pyridyl)oxy, (5-flo-3-pyridyl)oxy, (1-methylpyrazol-4-yl)oxy.

Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)methyl, (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl, (4-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl.

Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-butannitrit, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, 2-methylbutylxyclopropylmethyl, 2,2,2-trifloetyl, 3,3,3-triflopropyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia:



trong đó X^1 là N, *n* bằng 1 và R^2 là benzyl tùy ý được thế. Theo phương án thực hiện bổ sung, R^2 là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-3-metoxylbenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)methyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (3-methylisoxazol-5-yl)methyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-methylthiazol-2-yl)methyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flo-phenoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, trong đó X^1 là C, *n* bằng 1 và R^2 là benzyl tùy ý được thế. Theo phương án thực hiện bổ

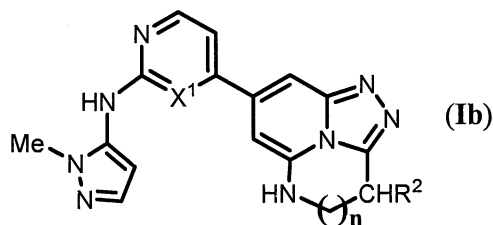
sung, R^2 là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-3-metoxybenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (3-metylisoxazol-5-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-metylthiazol-2-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flo-phenoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, trong đó X^1 là N, n bằng 2 và R^2 là benzyl tùy ý được thế. Theo phương án thực hiện bổ sung, R^2 là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-3-metoxybenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (3-metylisoxazol-5-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-metylthiazol-2-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flo-phenoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, trong đó X^1 là C, n bằng 2 và R^2 là benzyl tùy ý được thế. Theo phương án thực hiện bổ sung, R^2 là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-3-metoxybenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo

phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (3-metylisoxazol-5-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-metylthiazol-2-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flo-phenoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib:



trong đó X^1 là N, n là 1 và R^2 là benzyl tùy ý được thể. Theo phương án thực hiện bổ sung, R^2 là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-3-metoxybenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (3-metylisoxazol-5-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-metylthiazol-2-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flo-phenoxy.

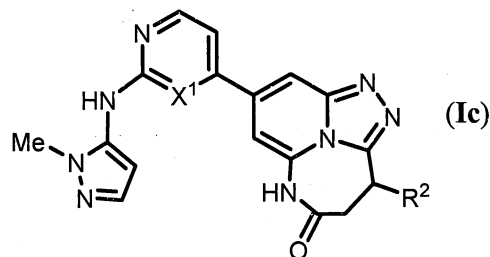
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, trong đó X^1 là C, n bằng 1 và R^2 là benzyl tùy ý được thể. Theo phương án thực hiện bổ sung, R^2 là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-3-metoxybenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo

phương án thực hiện bổ sung khác, R² là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là (3-metylisoxazol-5-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là (4-metylthiazol-2-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 4-flo-phenoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, trong đó X¹ là N, n bằng 2 và R² là benzyl tùy ý được thế. Theo phương án thực hiện bổ sung, R² là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 3-flo-3-metoxybenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là (3-metylisoxazol-5-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là (4-metylthiazol-2-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 4-flo-phenoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, trong đó X¹ là C, n bằng 2 và R² là benzyl tùy ý được thế. Theo phương án thực hiện bổ sung, R² là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 3-flo-3-metoxybenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là (3-metylisoxazol-5-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là (4-metylthiazol-2-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R² là 4-flo-phenoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ic:



trong đó X^1 là N và R^2 là benzyl tùy ý được thế. Theo phương án thực hiện bổ sung, R^2 là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-3-metoxybenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (3-metylisoxazol-5-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-metylthiazol-2-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flo-phenoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, trong đó X^1 là C và R^2 là benzyl tùy ý được thế. Theo phương án thực hiện bổ sung, R^2 là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-3-metoxybenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (3-metylisoxazol-5-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-metylthiazol-2-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flo-phenoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, trong đó X^1 là N và R^2 là benzyl tùy ý được thế. Theo phương án thực hiện bổ sung, R^2 là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-3-metoxybenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (3-metylisoxazol-5-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-metylthiazol-2-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flo-phenoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, trong đó X^1 là C và R^2 là benzyl tùy ý được thế. Theo phương án thực hiện bổ sung, R^2 là benzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3,4-điflobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-4-clobenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 3-flo-3-metoxybenzyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-triflometyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (3-metylisoxazol-5-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là (4-metylthiazol-2-yl)metyl. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 2-clo-phenoxy. Theo phương án thực hiện bổ sung khác, R^2 là 4-flo-phenoxy.

Thuật ngữ “alkyl” được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các nhóm khác, biểu thị gốc hydrocacbon không phân nhánh hoặc phân nhánh, no, hóa trị một, có 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “alkyl thấp” biểu thị gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. “C₁₋₆ alkyl” được dùng trong bản mô tả này đề cập đến alkyl gồm có 1 đến 6 nguyên

từ cacbon. Các ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *t*-butyl, neopentyl, hexyl, và octyl.

Thuật ngữ "alkenyl" được dùng trong bản mô tả này biểu thị gốc hydrocacbon không được thể có 2 đến 10 nguyên tử cacbon có một hoặc hai liên kết đôi olefin. "C₂₋₁₀ alkenyl" được dùng trong bản mô tả này đề cập đến alkenyl gồm có 2 đến 10 cacbon. Các ví dụ là vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl (aly) hoặc 2-butenyl (crotyl).

Thuật ngữ "xycloalkyl" biểu thị nhóm hydrocacbon một vòng hoặc hai vòng no, hóa trị một, có 3 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng. Thông thường, các nhóm xycloalkyl dung hợp có thể có một nguyên tử cacbon (tức là vòng xoắn), hai nguyên tử cacbon (tức là hai vòng) hoặc nhiều nguyên tử cacbon (tức là đa vòng). Các nhóm xycloalkyl cụ thể là một vòng. "C₃₋₇ xycloalkyl" được dùng trong bản mô tả này đề cập đến xycloalkyl gồm có 3 đến 7 cacbon trong nhân vòng cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl một vòng là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Các ví dụ về xycloalkyl hai vòng là bixyclo[2.2.1]heptanyl, hoặc bixyclo[2.2.2]octanyl.

Thuật ngữ "xycloalkylalkyl" được dùng trong bản mô tả này đề cập đến gốc R'R"-, trong đó R' là gốc xycloalkyl, và R" là gốc alkylen như được xác định trong bản mô tả này với ý hiểu là điểm gắn của gốc xycloalkylalkyl sẽ nằm trên gốc alkylen. Các ví dụ về gốc xycloalkylalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopropylmetyl, xyclohexylmetyl, xyclopentyletyl. C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₃ alkyl đề cập đến gốc R'R" trong đó R' là C₃₋₇ xycloalkyl và R" là C₁₋₃ alkylen như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "alkylen" được dùng trong bản mô tả này biểu thị gốc hydrocacbon no mạch thẳng, hóa trị hai có 1 đến 10 nguyên tử cacbon (ví dụ, (CH₂)_n) hoặc gốc hydrocacbon no, mạch nhánh, hóa trị hai, có 2 đến 10 nguyên tử cacbon (ví dụ, -CHMe- hoặc -CH₂CH(*i*-Pr)CH₂-), trừ khi có quy định khác. Thuật ngữ "C₀₋₄ alkylen" đề cập đến gốc hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị hai, có 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc, trong trường hợp của C₀, gốc alkylen được loại bỏ. Thuật ngữ "(CH₂)₀₋₄" được dùng để chỉ gốc hydrocacbon, hóa trị hai, no, mạch thẳng chứa 0 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc, trong trường hợp của C₀, gốc

alkylen được loại bỏ. Trừ trong trường hợp của metylen, các hóa trị mở của nhóm alkylen không được gắn vào cùng nguyên tử. Ví dụ về các gốc alkylen bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metylen, etylen, propylen, 2-metyl-propylen, 1,1-đimetyl-etylen, butylen, 2-etylbutylen.

Thuật ngữ "haloalkyl" được dùng trong bản mô tả này biểu thị nhóm alkyl như đã nêu trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thế bằng halogen. Các ví dụ là 1-flometyl, 1-clometyl, 1-brommetyl, 1-iodometyl, điflometyl, triflometyl, triclometyl, 1-floetyl, 1-cloetyl, 2-floetyl, 2-cloetyl, 2-brometyl, 2,2-đicloetyl, 3-brompropyl hoặc 2,2,2-trifloetyl.

Thuật ngữ "alkoxy" được dùng trong bản mô tả này nghĩa là nhóm -O-alkyl, trong đó alkyl là như được xác định trên đây, như metoxy, etoxy, *n*-propyloxy, *i*-propyloxy, *n*-butyloxy, *i*-butyloxy, *t*-butyloxy, pentyloxy, hexyloxy, bao gồm các chất đồng phân của chúng. "Alkoxy thấp" được dùng trong bản mô tả này biểu thị nhóm alkoxy có nhóm "alkyl thấp" như đã xác định ở trên. "C₁₋₁₀ alkoxy" được dùng trong bản mô tả này đề cập đến -O-alkyl, trong đó alkyl là C₁₋₁₀.

Thuật ngữ "haloalkoxy" được dùng trong bản mô tả này đề cập đến nhóm -OR, trong đó R là haloalkyl như được xác định trong bản mô tả này. Thuật ngữ "haloalkylthio" được dùng trong bản mô tả này đề cập đến nhóm -SR, trong đó R là haloalkyl như được xác định trong bản mô tả này.

Các thuật ngữ "hydroxyalkyl" và "alkoxyalkyl" được dùng trong bản mô tả này biểu thị gốc alkyl như được xác định trong bản mô tả này trong đó một đến ba nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon khác nhau lần lượt được thế bằng các nhóm hydroxyl hoặc alkoxy. Gốc C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₆ alkyl đề cập đến phần tử thế C₁₋₆ alkyl, trong đó 1 đến 3 nguyên tử hydro được thế bằng C₁₋₃ alkoxy và điểm gắn của alkoxy là nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "alkylthio" hoặc "alkylsulfanyl" nghĩa là nhóm -S-alkyl, trong đó alkyl là như nêu trên như meththio, etylthio, *n*-propylthio, *i*-propylthio, *n*-butylthio, hexylthio, bao gồm các chất đồng phân của chúng. Các thuật ngữ "alkylthio thấp" hoặc "thioalkyl thấp" được dùng trong bản mô tả này biểu thị nhóm alkylthio có nhóm "alkyl thấp" như đã xác định ở trên. "C₁₋₁₀ alkylthio" được dùng trong bản mô tả này đề cập đến -S-alkyl, trong đó alkyl là C₁₋₁₀. "Arylthio" nghĩa là nhóm -S-

aryl, trong đó aryl là như được xác định trong bản mô tả này. "Phenylthio" là gốc "arylthio" trong đó aryl là phenyl. Thuật ngữ "alkylthioalkyl" hoặc "phenylthioalkyl" được dùng trong bản mô tả này biểu thị gốc R'R" trong đó R' lần lượt là gốc alkylthio hoặc phenylthio và R" là alkylen như được xác định trong bản mô tả này và điểm gắn của gốc alkylthioalkyl sẽ là trên gốc alkylen. C₁₋₃ alkthio-C₁₋₆ alkyl biểu thị nhóm trong đó phần alkyl bao gồm 1 đến 6 nguyên tử cacbon và nhóm alkthio là 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "xyanoalkyl" đề cập đến nhóm alkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay bằng nhóm xyano.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là flo, clo, brom, hoặc iôt. Thuật ngữ "halo", "halogen", và "halogenua" được sử dụng thay thế nhau trong bản mô tả này và biểu thị flo, clo, brom, hoặc iôt.

Thuật ngữ "oxit" được dùng trong bản mô tả này đề cập đến heteroaryl N-oxit.

Thuật ngữ "haloxycloalkyl" được dùng trong bản mô tả này biểu thị nhóm xycloalkyl như đã nêu trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thế bằng halogen. Các ví dụ là 3,3-đifloxyclopentyl, 4,4-đifloxyclohexyl.

Thuật ngữ "haloxycloalkylalkyl" được dùng trong bản mô tả này đề cập đến gốc R'R"-, trong đó R' là gốc haloxycloalkyl như được xác định trong bản mô tả này, và R" là gốc alkylen như được xác định trong bản mô tả này với ý hiểu là điểm gắn của gốc haloxycloalkylalkyl sẽ nằm trên gốc alkylen. Các ví dụ về gốc xycloalkylalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, 2-floxyclopropyl, 4,4-đifloxyclohexylmetyl. C₃₋₇ haloxycloalkyl-C₁₋₃ alkyl đề cập đến gốc R'R" trong đó R' là C₃₋₇ haloxycloalkyl và R" là C₁₋₃ alkylen như được xác định trong bản mô tả này.

Các thuật ngữ "dị vòng" và "có tính dị vòng" bao gồm các vòng no hoặc không no một phần có từ bốn đến bảy cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, S, S(=O) và S(=O)₂. Các thuật ngữ này bao gồm các vòng hai vòng như 2-oxabicyclo[2.2.1]heptan. Trong một số trường hợp

nhất định, các thuật ngữ này có thể được giới hạn cụ thể hơn, như “dị vòng có năm đến sáu cạnh” chỉ bao gồm các vòng có năm cạnh và sáu cạnh.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" (hoặc "heteroxyclylalkyl") biểu thị gốc có công thức R'R", trong đó R' là gốc dị vòng như được xác định trong bản mô tả này, và R" là gốc alkylen như được xác định trong bản mô tả này, và điểm gắn của gốc heteroxycloalkyl sẽ nằm trên gốc alkylen. Ví dụ về các gốc heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, 1-piperazinylmetyl, 2-morpholinometyl, và các gốc tương tự.

Thuật ngữ “aryl” được dùng trong bản mô tả này biểu thị gốc vòng cacbon thơm hóa trị một chứa 6 đến 15 nguyên tử cacbon bao gồm một vòng riêng biệt, hoặc một hoặc nhiều vòng ngưng tụ, trong đó ít nhất một vòng là thơm trong tự nhiên. Nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, phần tử thế. Theo cách khác, hai nguyên tử liền kề của vòng aryl này có thể được thế bằng nhóm metylenđioxy hoặc etylenđioxy. Các ví dụ về gốc aryl bao gồm phenyl, naphtyl, indanyl, 3,4-metylenđioxyphenyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl, và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "aryloxy" được dùng trong bản mô tả này biểu thị nhóm O-aryl, trong đó aryl là như được xác định trên đây. Nhóm aryloxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc ba phần tử thế thích hợp. Thuật ngữ "phenoxy" đề cập đến nhóm aryloxy, trong đó gốc aryl là vòng phenyl. Thuật ngữ “benzyloxy” đề cập đến nhóm PhCH₂O- và “hoặc benzyloxy-C₁₋₃ alkyl” đề cập đến nhóm alkyl C₁ đến C₃, trong đó một hydro được thế bằng nhóm benzyloxy.

Thuật ngữ heteroaryloxy được dùng trong bản mô tả này nghĩa là nhóm -O- (heteroaryl) mà được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng nguyên tử oxy. Ví dụ, nhóm (pyridyl)oxy có thể được gắn ở vị trí 2,3 hoặc 4 của pyridin.

Thuật ngữ “heteroaryl” bao gồm các vòng thơm có năm đến sáu cạnh chứa một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S. Trong một số trường hợp nhất định, các thuật ngữ này có thể được giới hạn cụ thể hơn, như heteroaryl có năm đến sáu cạnh, trong đó heteroaryl chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại nitơ. Như người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, các vòng heteroaryl có tính thơm kém hơn so với toàn bộ các phân đối

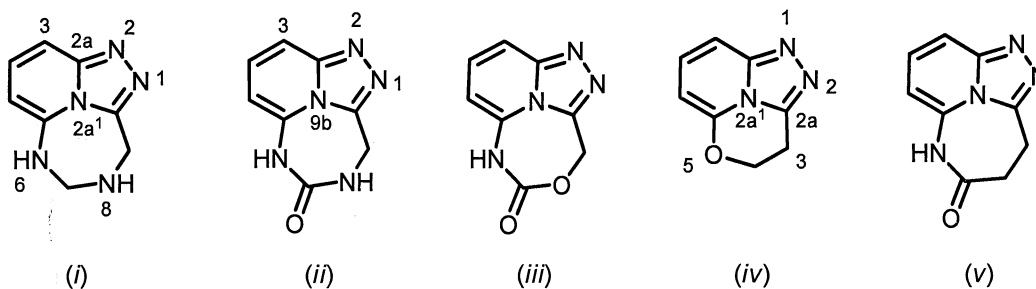
xúng cacbon của chúng. Do đó, nhằm các mục đích của sáng chế, nhóm heteroaryl chỉ cần có tính thom ở một số mức độ nhất định.

Thuật ngữ "heteroarylalkyl" hoặc "heteroalkyl" nghĩa là gốc có công thức R'R", trong đó R' là gốc heteroaryl tùy ý được thể như được xác định trong bản mô tả này, và R" là gốc alkylen như được xác định trong bản mô tả này với ý hiểu là điểm gắn của gốc heteroaryl sẽ nằm trên gốc alkylen và việc gắn có thể là bất kỳ đâu trên nhân heteroaryl. Các ví dụ về các gốc heteroarylalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, 2-imidazolylmetyl, 3-pyrolyletyl, 4-pyridinylmetyl và 5-pyrimidinylmetyl.

Thuật ngữ heteroaryloxy như được dùng trong bản mô tả này nghĩa là nhóm -O-(heteroaryl) mà được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng nguyên tử oxy. Nhóm (pyridyl)oxy là heteroaryloxy, trong đó gốc heteroaryl là 2-, 3- hoặc 4-pyridinyl.

Thuật ngữ "oxo" được dùng trong bản mô tả này đề cập đến oxy liên kết đôi như "C=O" (tức là nhóm carbonyl khi oxo được gắn vào cacbon), trong đó cần phải hiểu rằng điều này là tương đương với hai nhóm hydroxyl đã được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon.

Các thuật ngữ "6,7,8,9-tetrahydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenz[cd]azulen" (i), 8,9-đihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (ii), 6H-8-oxa-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(9H)-on (iii) và 3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen (iv) và 8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (v) được tạo ra bằng phần mềm ChemBioDraw Ultra 12.0 và biểu thị như sau:



Các thuật ngữ "điều trị" và "việc điều trị" đề cập đến việc điều trị bệnh, trong đó mục đích là để làm chậm (làm giảm) sự thay đổi sinh lý hoặc rối loạn không mong muốn, như sự phát tán của bệnh ung thư. Nhằm các mục đích của sáng chế,

kết quả có lợi hoặc mong muốn về mặt lâm sàng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, làm giảm các triệu chứng, hạn chế mức độ bệnh, làm ổn định (tức là không làm xấu hơn) tình trạng bệnh, trì hoãn hoặc làm chậm tiến triển của bệnh, cải thiện hoặc làm giảm bớt tạm thời tình trạng bệnh lý, và làm thuyên giảm (dù là một phần hoặc toàn bộ), dù ở mức phát hiện được hoặc không phát hiện được. "Việc điều trị" còn có nghĩa là kéo dài thời gian sống sót so với khoảng thời gian sống sót dự tính nếu không được điều trị bệnh.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế mà (i) điều trị bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn bệnh lý cụ thể, (ii) làm giảm, cải thiện, hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn bệnh lý cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự bắt đầu của một hoặc nhiều triệu chứng bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn bệnh lý cụ thể được bộc lộ trong bản mô tả này. Trong trường hợp bệnh ung thư, lượng thuốc hữu hiệu để điều trị bệnh có thể làm giảm số lượng tế bào ung thư; làm giảm kích thước của khối u; ức chế (tức là làm chậm đến mức nhất định và tốt hơn, nếu dùng được) sự thâm nhiễm của tế bào ung thư vào các cơ quan ngoại biên; ức chế (tức là làm chậm đến mức nhất định và tốt hơn, nếu dùng được) sự di căn của khối u; ức chế, đến mức độ nhất định, sự phát triển của khối u; và/hoặc làm dịu đến mức nhất định một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư. Đến mức độ mà thuốc có thể ngăn chặn sự phát triển và/hoặc diệt các tế bào ung thư đang tồn tại, thuốc này có thể có tác dụng kìm hãm tế bào và/hoặc độc đối với tế bào. Đối với liệu pháp điều trị bệnh ung thư, hiệu quả có thể được đo, ví dụ, bằng cách đánh giá thời gian tiến triển của bệnh (TTP) và/hoặc xác định mức độ đáp ứng (RR).

Các thuật ngữ "ung thư" và "có tính ung thư" đề cập đến hoặc mô tả tình trạng sinh lý ở các động vật có vú mà thường được đặc trưng bởi sự phát triển mất kiểm soát của tế bào. "Khối u" chứa một hoặc nhiều tế bào ung thư. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh ung thư biểu mô, u bạch huyết, u nguyên bào, sacôm, và bệnh bạch cầu hoặc các khối u lympho ác tính. Các ví dụ cụ thể hơn về các bệnh ung thư này bao gồm bệnh ung thư tế bào có vảy (ví dụ, bệnh ung thư tế bào biểu mô có vảy), bệnh ung thư phổi bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ ("NSCLC"), bệnh ung thư tuyến ở phổi và bệnh ung thư biểu mô có vảy ở phổi, bệnh ung thư ở màng bụng,

bệnh ung thư tế bào gan, dạ dày hoặc bệnh ung thư dạ dày bao gồm bệnh ung thư dạ dày-ruột, bệnh ung thư tụy, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư biểu mô màng trong tử cung hoặc bệnh ung thư biểu mô tử cung, bệnh ung thư biểu mô tuyến nước bọt, bệnh thận hoặc bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư âm hộ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư biểu mô gan, bệnh ung thư biểu mô ở hậu môn, bệnh ung thư biểu mô dương vật, cũng như bệnh ung thư đầu và cổ.

"Tác nhân hóa trị liệu" là hợp chất hóa học có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư. Các ví dụ về tác nhân hóa trị liệu bao gồm erlotinib (TARCEVA[®], do Genentech/OSI Pharm. cung cấp), bortezomib (VELCADE[®], do Millennium Pharm. cung cấp), fulvestrant (FASLODEX[®], do AstraZeneca cung cấp), sunitib (SUTENT[®], do Pfizer/Sugen cung cấp), letrozol (FEMARA[®], do Novartis cung cấp), imatinib mesylat (GLEEVEC[®], do Novartis cung cấp), finasunat (VATALANIB[®], do Novartis cung cấp), oxaliplatin (ELOXATIN[®], do Sanofi cung cấp), 5-FU (5-floraxil), leucovorin, Rapamycin (Sirolimus, RAPAMUNE[®], do Wyeth cung cấp), Lapatinib (TYKERB[®], GSK572016, do Glaxo Smith Kline cung cấp), Lonafamib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR[®], do Bayer Labs cung cấp), gefitinib (IRESSA[®], do AstraZeneca cung cấp), AG1478, các tác nhân alkyl hóa như thiotepa và xyclophosphamit CYTOXAN[®]; các alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan và piposulfan; các aziridin như benzodopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; các etylenimin và các metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenphosphoramit và trimetylmelamin; các axetogenin (đặc biệt là bullataxin và bullataxinon); camptothecin (bao gồm topotecan tương tự tổng hợp); bryostatin; callystatin; CC-1065 (bao gồm các chất tương tự adozelesin, carzelesin và bizelesin tổng hợp của nó); các cryptophyxin (cụ thể là cryptophyxin 1 và cryptophyxin 8); dolastatin; duocarmyxin (bao gồm các chất tương tự tổng hợp, KW-2189 và CB1-TM1); eleutherobin; pancratistatin; sarcodictyin; spongistatin; các loại mù tạt nitơ như clorambuxil, clomaphazin, clophosphamit, estramustin, ifosfamid, mecloretamin, mecloretamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin,

prednimustin, trofosfamid, uraxil mù tạt; nitrosoure như carmustin, clozotoxin, fotemustin, lomustin, nimustin, và ranimnustin; thuốc kháng sinh như kháng sinh enediyn (ví dụ, calicheamixin, đặc biệt là calicheamixin γ II và calicheamixin ω II (xem tài liệu: *Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* 1994 33:183-186); dynemixin, bao gồm dynemixin A; các bisphosphonat, như clodronat; esperamixin; cũng như nhóm mang màu neocarzinostatin và các nhóm mang màu kháng sinh chromoprotein enediyn có liên quan), aclaxinomysin, actinomycin, authramycin, azaserin, bleomycin, cactinomycin, carabixin, caminomycin, carzinophilin, chromomycinis, dactinomycin, daunorubixin, detorubixin, 6-điazo-5-oxo-L-norleuxin, ADRIAMYCIN[®] (doxorubixin), morpholino-doxorubixin, xyanomorpholino-doxorubixin, 2-pyrolino-doxorubixin và deoxydoxorubixin), epirubixin, esorubixin, idarubixin, marxellomycin, mitomycin như mitomycin C, axit mycophenolic, nogalamycin, olivomycin, peplomycin, porfiromycin, puromycin, quelamycin, rodorubixin, streptonigrin, streptozoxin, tubexidin, ubenimex, zinostatin, zorubixin; các chất chống chuyển hóa như metotrexat và 5-floraxil (5-FU); các chất tương tự axit folic như denopterin, metotrexat, pteropterin, trimetrexat; các chất tương tự purin như fludarabin, 6-mercaptapurin, thiamiprin, thioguanin; các chất tương tự pyrimidin như anxitabin, azaxitidin, 6-azauridin, carmofua, xytarabin, dideoxyuridin, doxifluridin, enoxitabin, floxuridin; các androgen như calusteron, đromostanolon propionat, epitiostanol, mepitiostan, testolacton; các tác nhân kháng thượng thận như aminoglutethimit, mitotan, trilostan; chất độn axit folic như axit frolic; axeglaton; aldophosphamid glycosit; axit aminolevulinic; eniluraxil; amsacrin; bestrabuxil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolxin; diaziqon; elfomithin; eliptinium axetat; ephithon; etogluxit; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; lonidainin; các maytansinoit như maytansin và ansamitoxin; mitoguazon; mitoxantron; mopidamnol; nitraerin; pentostatin; phanamet; pirarubixin; losoxantron; axit podophyllinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; phức PSK[®] polysacarit (do JHS Natural Products, Eugene, Oreg. cung cấp); razoxan; rhizoxin; sizofuran; spirogermanium; axit tenuazonic; triaziqon; 2,2',2''-triclotrietylamin; trichothexen (đặc biệt là T-2 toxin, verracurin A, roridin A và anguidin); uretan; vindesin; dacarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabinosit ("Ara-C"); xyclophosphamid; thiotepa; taxoit, ví dụ, TAXOL (paclitaxel;

do Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J. cung cấp), ABRAXANE® (không chứa Cremophor), các chế phẩm hạt có kích thước nano chứa paclitaxel đã được xử lý bằng albumin (do American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill. Cung cấp), và TAXOTERE® (docetaxel, doxetaxel; do Sanofi-Aventis cung cấp); clorambuxil; GEMZAR® (gemxitabin); 6-thioguanin; mercaptopurin; metotrexat; các chất tương tự platin như cisplatin và carboplatin; vinblastin; etoposit (VP-16); ifosfamid; mitoxantron; vincristin; NAVELBINE® (vinorelbin); novantron; teniposit; edatrexat; daunomyxin; aminopterin; capexitabin (XELODA®); ibandronat; CPT-11; chất ức chế topoisomeraza RFS 2000; điflometylornithin (DMFO); các retinoit như axit retinoic; và các muối, các axit và các chất dẫn xuất được dùng của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên.

Định nghĩa về "tác nhân hóa trị liệu" còn bao gồm: (i) các tác nhân kháng hormon mà hoạt động để điều tiết hoặc ức chế hoạt động của hormon đối với khối u như kháng estrogen và các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM), bao gồm, ví dụ, tamoxifen (bao gồm NOLVADEX®; tamoxifen xitrat), raloxifen, droloxifen, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY117018, onapriston, và FARESTON® (toremifin xitrat); (ii) các chất ức chế aromataza mà ức chế enzym aromataza, mà điều tiết việc tạo ra estrogen ở tuyến thượng thận, ví dụ, 4(5)-imidazol, aminoglutethimit, MEGASE® (megestrol axetat), AROMASIN® (exemestan; do Pfizer cung cấp), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; do Novartis cung cấp), và ARIMIDEX® (anastrozol; do AstraZeneca cung cấp); (iii) kháng androgen như flutamit, nilutamit, bicalutamit, leuprolit, và goserelin; cũng như troxaxitabin (là chất tương tự 1,3-đioxolan nucleosit xytosin); (iv) các chất ức chế protein kinaza; (v) các chất ức chế lipid kinaza; (vi) oligonucleotit của các gen đối nghĩa, đặc biệt là các chất mà ức chế sự biểu hiện của gen trong các chu trình phát tín hiệu liên quan đến hiện tượng tăng sinh tế bào bất thường, ví dụ, PKC-alpha, Raf và H-Ras; (vii) các ribozym như các chất ức chế sự biểu hiện của VEGF (ví dụ, ANGIOZYME®) và các chất ức chế sự biểu hiện của HER2; (viii) các vacxin như các vacxin điều trị gen, ví dụ, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, và VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; chất ức chế topoisomeraza 1 như LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) các tác nhân chống tạo mạch như bevacizumab (AVASTIN®), do Genentech cung cấp); và (x)

các muối được dùng, các axit và các chất dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên.

Các chữ viết tắt thường được sử dụng bao gồm: axetyl (Ac), trong nước (aq.), atmophe (Atm), *tert*-butoxycarbonyl (Boc), *di-tert*-butyl pyrocacbonat hoặc Boc anhydrit (BOC₂O), benzyl (Bn), benzotriazol-1-yloxy-*tris*-(đimetylamin)-phosphoni hexaflophosphat (BOP), butyl (Bu), benzoyl (Bz), số đăng ký tóm tắt hóa chất (Chemical Abstracts Registration Number - CASRN), benzyloxycarbonyl (CBZ hoặc Z), carbonyl đimiazol (CDI), đibenzylidenaxeton (DBA), 1,5-điazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), N,N'-đi-*iso*-clohexylcarbodiimit (DCC), 1,2-đicloetan (DCE), điclometan (DCM), dietyl azođicarboxylat (DEAD), *di-iso*-propylazođicarboxylat (DIAD), *di-iso*-butyl nhôm hydrua (DIBAL hoặc DIBAL-H), *di-iso*-propyletylamin (DIPEA), N,N-đimetyl axetamit (DMA), 4-N,N-đimetylaminopyridin (DMAP), N,N-đimetylformamit (DMF), đimetyl sulfoxit (DMSO), 1,1'-*bis*-(điphenylphosphino)etan (dppe), 1,1'-*bis*-(điphenylphosphino)feroxen (dppf), 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (EDCI), etyl (Et), etyl axetat (EtOAc), etanol (EtOH), etyl este của axit 2-etoxy-2H-quinolin-1-carboxylic (EEDQ), dietyl ete (Et₂O), axit O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat axetic (HATU), axit axetic (HOAc), 1-N-hydroxybenzotriazol (HOBt), sắc ký lỏng cao áp (HPLC), *iso*-propanol (IPA), metanol (MeOH), nhiệt độ nóng chảy (mp), MeSO₂- (mesyl hoặc Ms), metyl (Me), axetonitril (MeCN), axit *m*-cloperbenzoic (MCPBA), phở khối (ms), metyl *tert*-butyl ete (MTBE), N-metylmorpholin (NMM), N-metylpyrolidôn (NMP), ete dầu mỏ (ete pet, tức là các hydrocacbon), phenyl (Ph), propyl (Pr), *iso*-propyl (i-Pr), pao trên mỗi inơ vuông (psi), bromo-*tris*-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat (PyBrOP), pyridin (pyr), nhiệt độ trong phòng (rt hoặc RT), bão hòa (no), *tert*-butylđimetylsilyl hoặc t-BuMe₂Si (TBDMS), trietylamin (TEA hoặc Et₃N), triflat hoặc CF₃SO₂- (Tf), axit trifloaxetic (TFA), O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflorat (TBTU), sắc ký lớp mỏng (TLC), tetrahydrofuran (THF), tetrametyletylendiamin (TMEDA), trimetylsilyl hoặc Me₃Si (TMS), 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl (SEM), monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (TsOH hoặc pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- hoặc tosyl (Ts), N-uretan-N-carboxyanhydrit (UNCA). Danh pháp thông thường bao gồm các tiền tố mạch thẳng (*n*), *iso* (*i*-), bậc

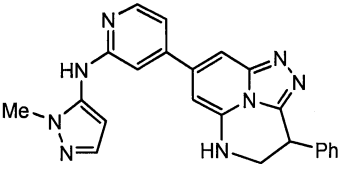
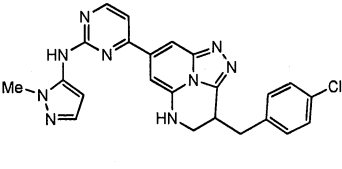
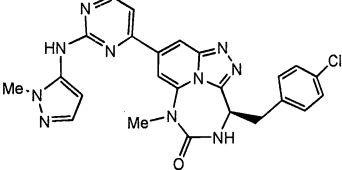
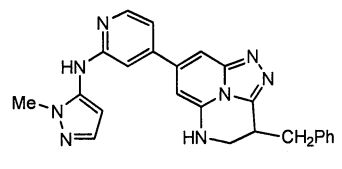
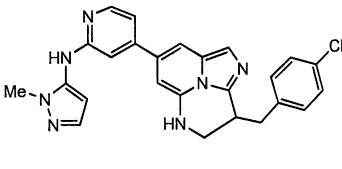
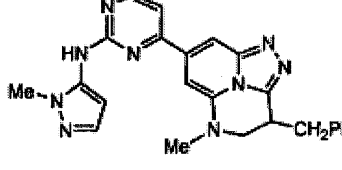
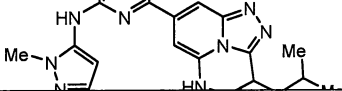
hai (*sec-*), bậc ba (*tert-* hoặc *-t*) và *neo-* có nghĩa thông thường của nó khi được dùng với gốc alkyl. (xem tài liệu: J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

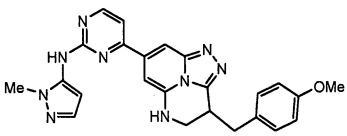
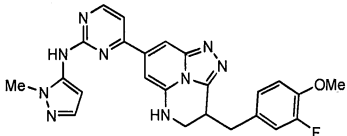
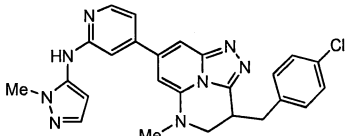
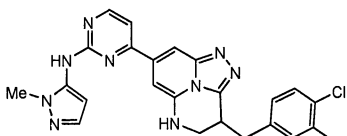
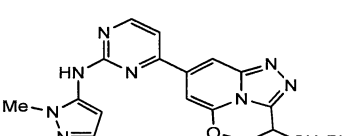
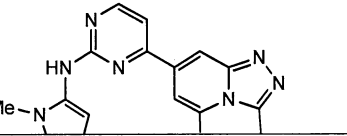
Các hợp chất và điều chế

Các ví dụ về hợp chất đại diện trong phạm vi của sáng chế được nêu trong ảnh dưới đây. Các ví dụ và quy trình điều chế này được cung cấp để người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ hơn và thực hiện sáng chế. Chúng không nên được xem là giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ nhằm mục đích minh họa và thể hiện sáng chế.

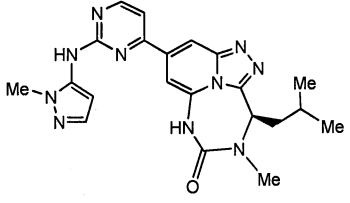
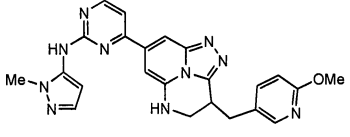
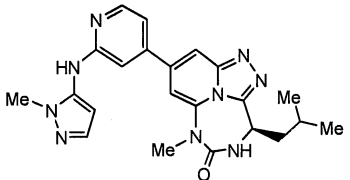
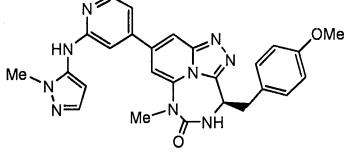
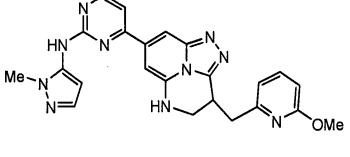
Ngoài ra, nếu hóa học lập thể của cấu trúc hoặc một phần cấu trúc không được biểu thị, ví dụ, bằng các đường đậm nét hoặc nét đứt, thì cấu trúc hoặc một phần cấu trúc đó cần phải được hiểu là bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể của nó. Hệ đánh số dưới đây được áp dụng trong bản mô tả này.

Bảng I					
	Cấu trúc	MS ¹	R S ²	ERK ³ IC ₅₀ (μ M)	Tên ⁴
I-1		410	R	0,1790	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-phenyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin
		410	S	0,0011	
I-2		424	R	0,00038	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-phenyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin
		424	S	0,00002	
I-3		376		0,000039	S-4-(3-isopropyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin

I-4		409	S	<0,000020	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-phenyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)pyridin-2-amin
		409	R	0,0431	
I-5		458	S	<0,000020	4-(3-(4-clobenzyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		458	R	0,000408	
I-6		501	R	0,000023	(R)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocdazulen-7(6H)-on
I-7		423	S	<0,000020	4-(3-benzyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		423	R	0,000707	
I-8		457	S	<0,000020	4-(3-(4-clobenzyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		457	R	0,00155	
I-9		438	S	<0,000020	4-(3-benzyl-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		438	R	0,00504	
I-10		390	S	<0,000020	4-(3-isobutyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-

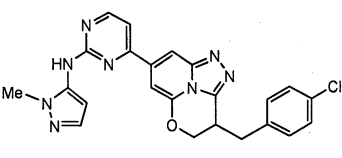
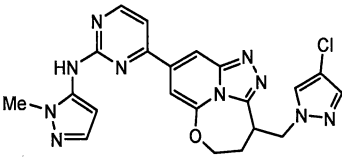
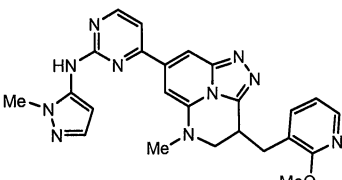
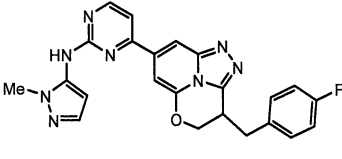
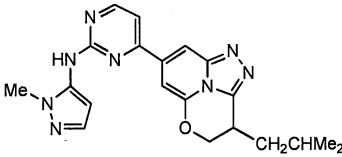
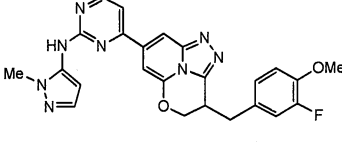
		390	R	0,002747	yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
I-11		454	S	<0,000020	4-(3-(4-metoxybenzyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		454	R	0,000514	
I-12		472	S	<0,000020	4-(3-(3-flo-4-metoxybenzyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		472	R	0,000311	
I-13		471	S	<0,000020	4-(3-(4-clobenzyl)-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		471	R	0,0086	
I-14		476	S	<0,000020	4-(3-(4-clo-3-flobenzyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		476	R	0,0000441	
I-15		425,2	R	0,000020	4-(3-benzyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		425,2	S	0,00224	
I-16		441,2	R	<0,000020	4-(3-benzyl-3,4-dihydro-5-thia-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-

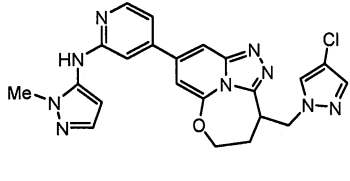
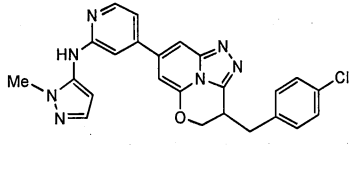
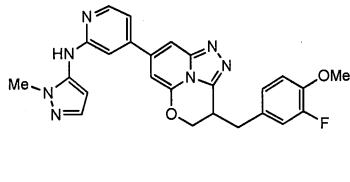
		441,2	S	0,000661	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
I-17		452,3	S	<0,000020	4-(3-benzyl-5-etyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		452,2	R	0,00339	
I-18		467,2	R	0,000036	4-(3-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		467,3	S	0,0558	
I-19		447,3	R	0,00115	(R)-9-isobutyl-6,8-dimetyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocdazulen-7(6H)-on
I-20		403,2	S	0,000316	4-(3-isobutyl-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		403,2	R	0,0487	
I-21		442,2	S	<0,000020	4-(3-(4-flobenzyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		442,2	R	0,000731	
I-22		500,2	S	<0,000020	9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-

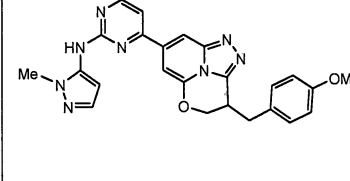
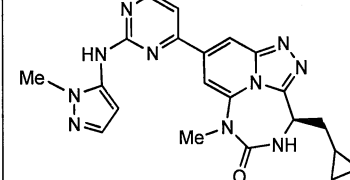
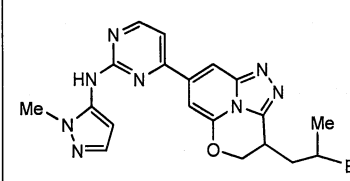
		500,2	R	0,0882	yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on
I-23		433,2	R	0,00112	(R)-9-isobutyl-8-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenz[cd]azulen-7(6H)-on
I-24		455,2	S	<0,000020	4-(3-((6-methoxy-pyridin-3-yl)methyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		455,1	R	0,001847	
I-25		432,2	R	0,00428	(R)-9-isobutyl-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenz[cd]azulen-7(6H)-on
I-26		496,2	R	0,00039	(R)-9-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenz[cd]azulen-7(6H)-on
I-27		455,2	S	0,000030	4-(3-((6-methoxy-pyridin-2-yl)methyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		455,2	R	0,0023	

I-28		453,2		0,000020	3-benzyl-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,2,2a ¹ ,3,5-pentaazaaxenaphtylen-4(5H)-on
I-29		469,2	S	<0,00002	4-(9-((benzyloxy)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabeno[cd]-azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-pyrimidin-2-amin
		469,2	R	0,000109	
I-30		472	R	0,00255	4-(9-(2-clobenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		472	S	<0,00002	
I-31		456,2	S	<0,000020	4-(3-(4-flobenzyl)-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		456,2	R	0,00135	
I-32		490,2	S	<0,00002	4-(3-(4-clo-3-flobenzyl)-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		490,2	S	0,00060	
I-33		439,2		0,00117	4-(3-benzyl-3-metyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		439,2		0,0629	
I-34		486,1	S		9-(4-clobenzyl)-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-

		486,1	R		yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
I-35		485,1	R	0,000173	(R)-9-(4-flobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on
I-36		473,1	S	<0,000020	4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		473,1	R	0,00069	
I-37		438,2		0,00532	4-(3-benzyl-3-metyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		438,2		0,0757	
I-38		424,2	R	0,000020	4-(3-benzyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		424,2	S	0,00434	
I-39		485,1	R	0,000215	(R)-9-(3-flobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on
I-40		499,2	S	<0,000020	9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-

		499,2	R	0,00135	8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on
I-41		459,2	R	<0,000020	4-(3-(4-clobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		459,2	S	0,000783	
I-42		463,1	R	0,000079	S-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a1-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		462	S	0,000131	
I-43		469,2	S	0,00133	4-(3-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		469,2	R	0,12	
I-44		443,2	R	<0,00002	4-(3-(4-flobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		443,2	S	0,005	
I-45		391,2	R	<0,00002	4-(3-isobutyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		391,2	S	0,0209	
I-46		473,2	R	<0,00002	4-(3-(3-flo-4-metoxybenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		473,2	S	0,00247	

I-47		462,2	R	<0,00002	4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzoc[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-pyridin-2-amin
		462,2	S	0,000465	
I-48		458,2	R	<0,000020	4-(3-(4-clobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -trizaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		458,2	S	0,0123	
I-49		472,2	R	<0,000020	4-(3-(3-flo-4-metoxibenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -trizaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		472,2	S	0,00622	

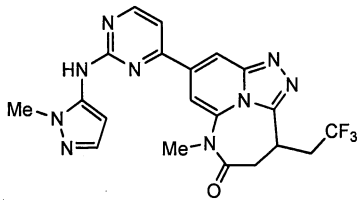
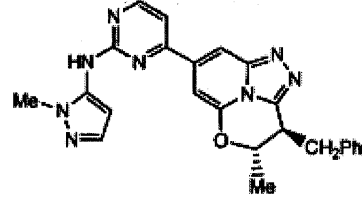
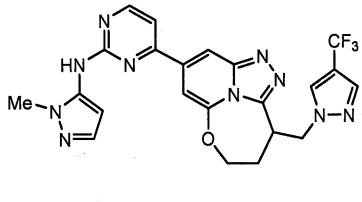
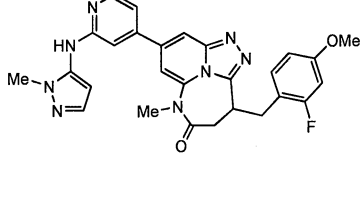
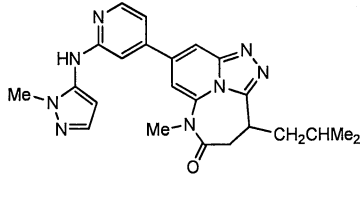
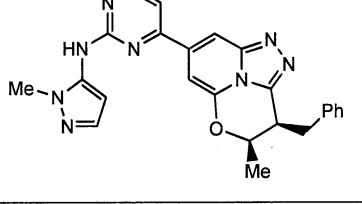
I-50		455,2	R	0,000020	4-(3-(4-metoxibenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -trizaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		455,2	S	0,0071184	
I-51		430,9		0,00234	(R)-9-(xyclopropylmetyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzoc[cd]azulen-7(6H)-on
I-52		405,2	R	<0,000020	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-(2-metylbutyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -trizaaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin
		405,2	S	0,0934	

I-53		461,2	R	<0,000020	4-(3-(3,4-diflobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		461,2	S	0,0113	
I-54		460,2	R	0,00003	4-(3-(3,4-diflobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		460,2	S	0,0223	
I-55		458,2	S	0,0125	4-(3-(4-clobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		458,2	R	<0,000020	

I-56		469,2	R	<0,000020	4-(9-((4-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		469,2	S	0,00139	
I-57		442,2	R	<0,000020	4-(3-(4-flobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		442,2	S	0,0114	
I-58		457,2	R	<0,000020	4-(9-(4-flobenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		457,2	S	0,000311	

I-59		487,2	R	<0,000020	4-(9-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocdazulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		487,2	S	0,00186	
I-60		472	R	0,00255	4-(9-(2-chlorobenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocdazulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		472	S	<0,000020	
I-61		465,1	R	0,000073	9-benzyl-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		465,1	S	0,00583	
I-62		496,2	R	<0,000020	9-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		496,2	S	0,044	
I-63		495,2	R	<0,000020	9-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		495,1	S	0,00717	
I-64		418,0	S	0,000149	6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-9-propyl-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		417,9	R	0,183	

I-65		415,9	R	0,00066	9-xylopropyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
		415,9	S	0,119	
I-66		459,2	S	0,000020	4-(9-(4-flophenoxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		459,2	R	0,00295	
I-67		466,0	S	<0,000020	9-benzyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
		466,0	S	0,00649	
I-68		432,0	R	0,000132	9-isobutyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
		432,0	S	0,052	
I-69		417,9	R	0,000512	9-isopropyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
		417,9	S	0,369	
I-70		483,2	R	0,000316	9-(4-flobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
		482,9	S	0,0172	

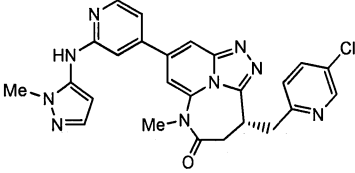
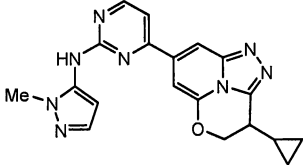
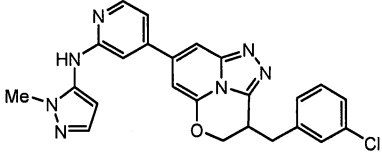
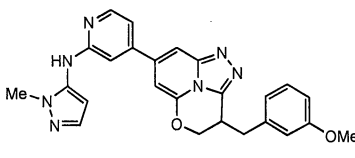
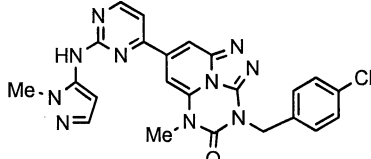
I-71		457,9	R	0,000655	6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-9-(2,2,2-trifloetyl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabeno[cd]azulen-7(6H)-on
		457,9	S	0,189	
I-72		439,2	3R 4S	<0,000020	4-(3-benzyl-4-metyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		439,2	3S 4R	0,00155	
I-73		497,2	R	<0,000020	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		497,2	S		
I-74		513,1	R	<0,000020	9-(2-flo-4-metoxybenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabeno[cd]azulen-7(6H)-on
		513,0	S	0,00285	
I-75		431,1	R	0,00322	9-isobutyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabeno[cd]azulen-7(6H)-on
		431,1	S	0,718	
I-76		439,2	3R 4R	<0,000020	4-(3-benzyl-4-metyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		439,2	3S 4S	0,00047	

I-77		476,1	R	0,000311	4-(9-((5-clopyridin-3-yl)oxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		476,1	S	<0,000020	
I-78		475,1	R	0,00461	4-(9-((5-clopyridin-3-yl)oxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		475,1	S	<0,000020	
I-79		484,0	R		9-(4-flobenzyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on
		484,0	S	0,017	
I-80		458,8			(S)-9-(3-clobenzyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on
I-81		454,9	R		4-(3-(3-metoxybenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
I-82		476,9	R	0,0006	4-(3-(3-clo-4-flobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		476,8	S	0,0124	

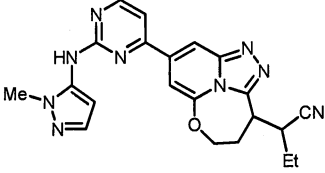
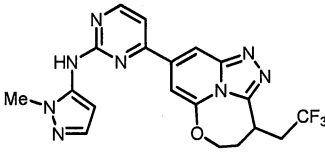
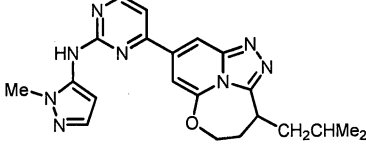
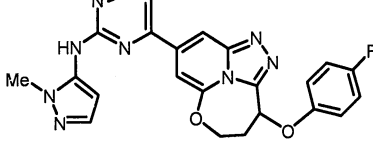
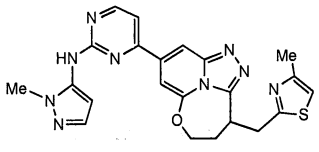
I-83		475,9	R	0,000111	4-(3-(3-clo-4-flobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
I-84		500,9	R	0,000102	9-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdiazulen-7(6H)-on
		500,9	S	0,0327	
I-85		514,0	R	<0,000020	9-(2-flo-4-metoxybenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdiazulen-7(6H)-on
		514,0	S	0,0259	
I-86		457,2	R	0,009	6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-9-(2,2,2-trifloetyl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdiazulen-7(6H)-on
		457,2	S	0,212	
I-87		417,3	R	0,00694	9-isopropyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdiazulen-7(6H)-on
		417,2	S	1	
I-88		458,8	S	0,00636	4-(3-(3-clobenzyl))-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		458,8	R	<0,000020	

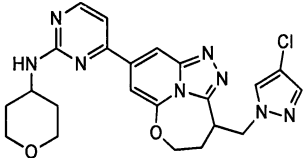
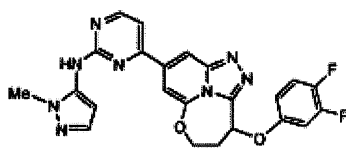
I-89		496,2	R	<0,000020	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,-2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyridin-2-amin
		496,2	S	0,00231	

I-90		441,2	S	<0,000020	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-phenoxy-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -tria-zabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		441,2	R	0,000942	
I-91		460,2	S	0,000035	4-(9-((5-flopyridin-3-yl)-oxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		460,2	R	0,0258	
I-92		443,2	R	0,00242	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		443,2	S	0,000085	
I-93		444	S	0,0182	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		444	R	<0,000020	

I-94		499,9	R	0,598	(R)-9-((5-clopyridin-2-yl)methyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzoc[d]azulen-7(6H)-on
I-95		374,8		0,000751	4-(3-xyclopropyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
I-96		457,9		0,000149	4-(3-(3-clobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
I-97		453,9	R	<0,000020	4-(3-(3-metoxybenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		453,9	S	0,000794	
I-98		487,0		0,000273	3-(4-clobenzyl)-5-methyl-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,2,2a ¹ ,3,5-pentaaazaaxenaphtylen-4(5H)-on

I-99		488,9		0,000113	3-(3,5-diflobenzyl)-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,2,2a ¹ ,3,5-pentaaazaaxenaphtylen-4(5H)-on
I-100		486,9		<0,000020	3-(3-clobenzyl)-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,2,2a ¹ ,3,5-pentaaazaaxenaphtylen-4(5H)-on
I-101		377	S	0,0195	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-propyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin
		377	R	0,000038	
I-102		445	R	0,0017	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-(3,3,3-triflopropyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzo[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		445	S	0,000025	
I-103		390	R	0,00277	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-propyl-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenz[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		390	S	0,000026	
I-104		391	R	0,0023	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-propyl-8,9-

		391	S	<0,00002	đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ - triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
I-105		416	S	<0,00002	(S)-2-[4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)]-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabeno[cd]azulen-9-yl)butannitril
		416	S	0,000082	
I-106		431	S	0,000168	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-(2,2,2-trifloetyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		431	R	0,000088	
I-107		405	R	0,00185	4-(9-isobutyl-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		405	S	0,000023	
I-108		459	R	0,00295	4-(9-(4-flophenoxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ - triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		459	S	<0,000020	
I-109		460	S	0,000103	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-metylthiazol-2-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		460	R	<0,000020	

I-110		466	R	<0,000020	4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-pyrimidin-2-amin
		466	S	0,00014	
I-111		477	S	<0,000020	4-(9-(3,4-điflophenoxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]-azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		477	R	0,0026	
<ol style="list-style-type: none"> 1. MS [M+H]⁺ 2. Cấu hình của CR²R³ 3. Ví dụ 1-Thử nghiệm sinh học chất ức chế ERK 4. Tên được tạo ra bởi ChemBioDraw Ultra 12.0 					

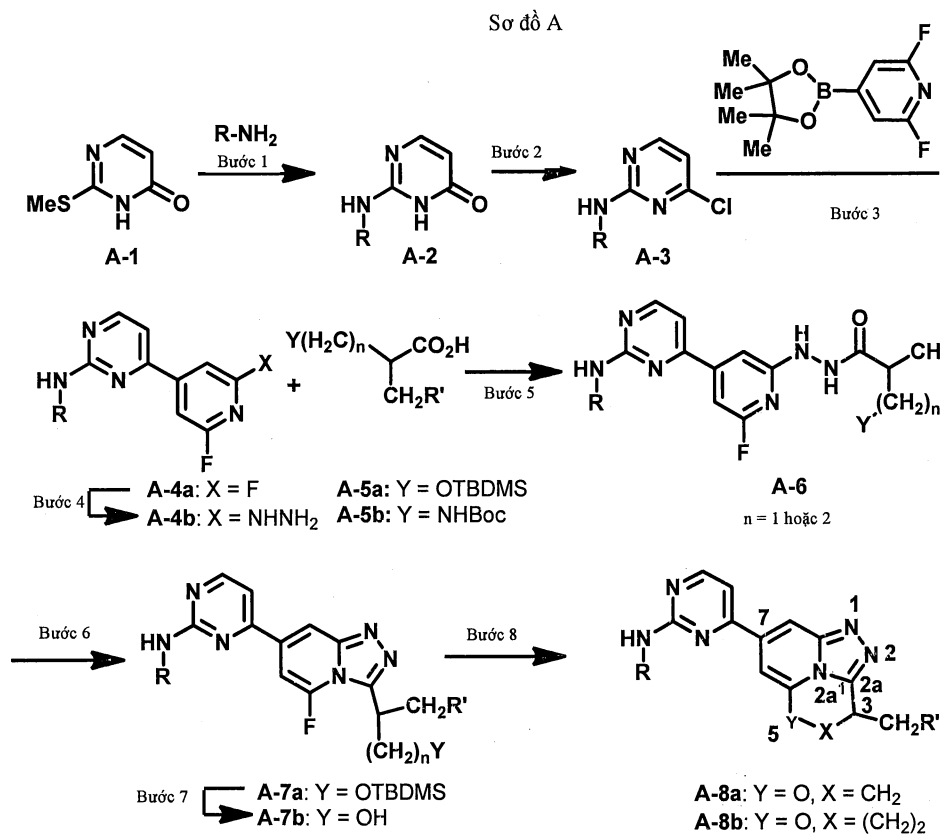
Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra theo nhiều phương pháp được minh họa trên các sơ đồ phản ứng tổng hợp mang tính minh họa được thể hiện và mô tả dưới đây. Các chất ban đầu và các chất phản ứng được dùng để điều chế các hợp chất này thường có thể mua được từ các nhà cung cấp thương mại, như Aldrich Chemical Co., hoặc được điều chế bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này đã biết theo các quy trình nêu trong các tài liệu như: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; và Organic Reations, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40. Các sơ đồ phản ứng tổng hợp dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa cho một số phương pháp mà các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp theo đó, và các cải biến khác nhau đối với các sơ đồ phản ứng tổng hợp này có thể được tạo ra và sẽ gợi ý cho người có hiểu biết trung bình về

lĩnh vực kỹ thuật này tham khảo phần mô tả trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này.

Các chất ban đầu và các chất trung gian của các sơ đồ phản ứng tổng hợp có thể được tách và tinh chế nếu muốn bằng cách áp dụng các kỹ thuật thông thường, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, lọc, chưng cất, kết tinh, sắc ký, và các phương pháp tương tự. Các chất này có thể được xác định tính chất bằng cách áp dụng các cách thông thường, bao gồm các hằng số vật lý và các dữ liệu phổ.

Trừ khi có quy định cụ thể khác, tốt hơn nếu các phản ứng được bộc lộ trong bản mô tả này được thực hiện trong khí quyển trơ ở áp suất khí quyển trong phạm vi nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ -78°C đến 150°C , tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0°C đến 125°C , và tốt nhất và thuận tiện nhất là khoảng nhiệt độ trong phòng (hoặc nhiệt độ của môi trường xung quanh), hoặc, khoảng 20°C .

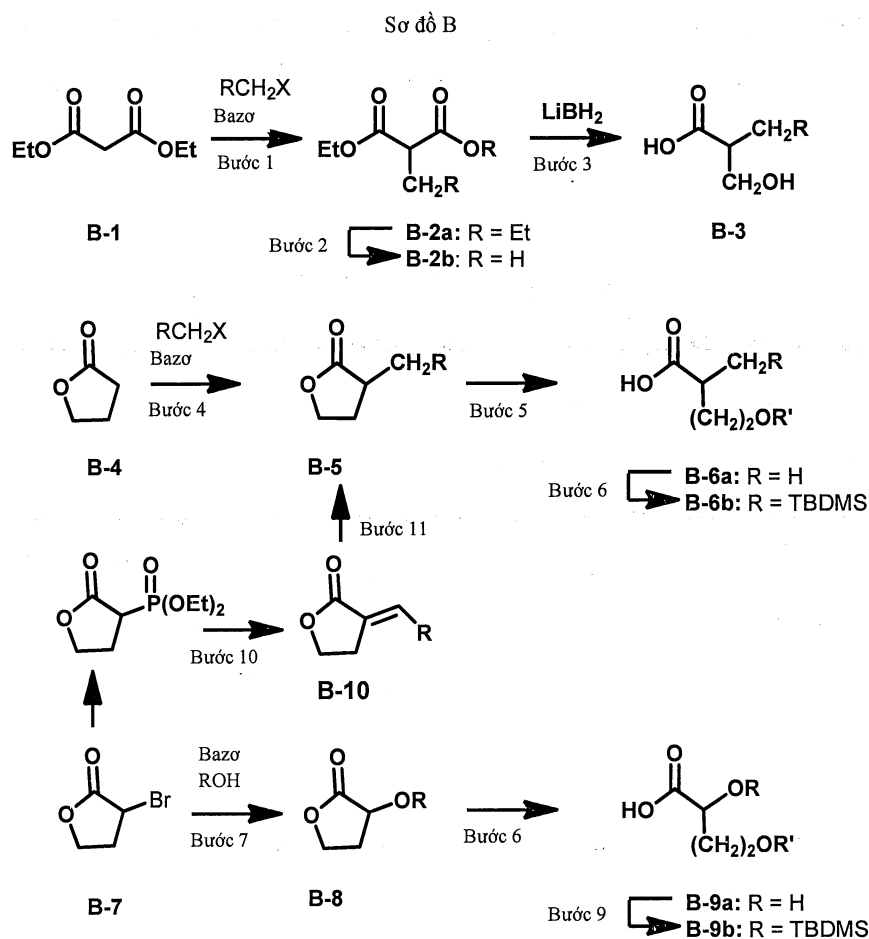
Một số hợp chất trong các sơ đồ dưới đây được thể hiện với các phần tử thế đã được tổng quát hóa; tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này ngay lập tức sẽ đánh giá được rằng bản chất của các nhóm R có thể thay đổi để tạo ra các hợp chất khác nhau được dự tính theo sáng chế. Hơn thế nữa, các điều kiện phản ứng là các điều kiện làm ví dụ và các điều kiện thay thế là đã biết. Trình tự phản ứng trong các ví dụ sau không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ.



Các dẫn xuất 3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen được thế ở vị trí 3 (có công thức A-8a) và 8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzoc[cd]azulen (có công thức A-8b) có thể được điều chế bằng cách ngưng tụ dẫn xuất 4-(2-fluoro-6-hydrazinylpyridin-4-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức A-4b) với axit β - hoặc γ -hydroxy đã được bảo vệ thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác ngưng tụ. Trong khi HATU là thuận tiện, thì các phương thức nhằm ngưng tụ các amin và axit carboxylic đã được tối ưu hóa chuyên sâu cho việc tổng hợp peptit và các quy trình tương đương khác là quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Phương pháp thông thường để tổng hợp các triazolopyridin bao gồm bước loại nước đối với 2-hydrazidopyridin sử dụng hồi lưu phospho oxyclorua, dung dịch HCl đậm đặc hoặc hồi lưu HOAc vốn là các điều kiện tương đối khắc nghiệt mà không tương thích với nhiều nhóm chức. Các điều kiện Mitsunobu đã cải biến đã được áp dụng thành công cho việc tổng hợp các triazolopyridin và các triazolopyrimidin (xem tài liệu: J. Y. Roberge et al., *Arkivoc* 2007 (xii):132-147). Việc

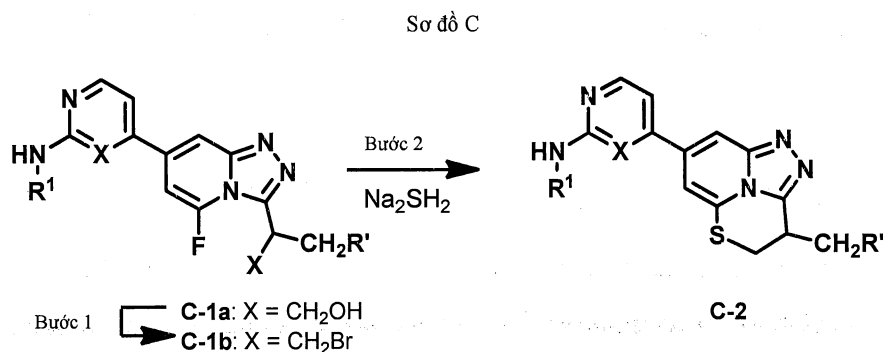
đóng vòng bằng Cl_2PPh_3 đã được thông báo tạo ra [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin với năng suất tốt. (xem tài liệu: H. Warmhoff and M. Zahran, *Synthesis* 1987 876; J.M. Cid et al., *J. Med. Chem.* 2012 55:8770). Trong bản mô tả này, các tác giả sáng chế áp dụng việc tạo ra triphenylphosphin đibromua *in situ* để đóng vòng loại nước đối với chất trung gian axyl hydrazin tạo ra hợp chất có công thức A-6. Bước khử silyl hóa rượu bậc một và xử lý bằng bazơ dẫn đến việc thay thế florua tạo ra oxa-triazaaxenaphtalen có công thức A-8.



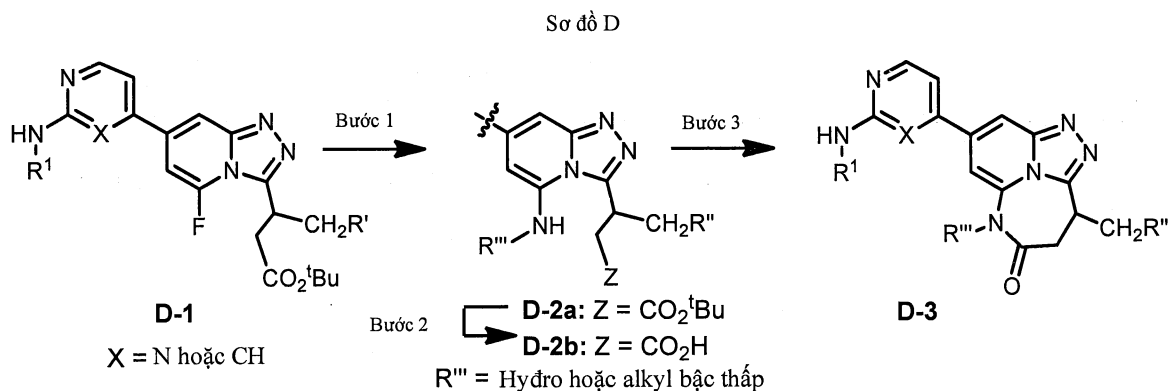
Các axit hydroxy được điều chế như đã được bộc lộ trong Sơ đồ B. Các axit β -hydroxy cần thiết có được một cách dễ dàng bằng cách alkyl hóa diethyl malonate nhờ các benzyl halogenua, các alkyl halogenua và các chất tương tự để tạo ra các malonate dieste được thế. Việc thủy phân chọn lọc tạo ra nửa este mà được khử bằng LiBH_4 tạo ra axit β -hydroxy được thế ở vị trí α có công thức B-3. Các axit γ -hydroxy cần thiết được điều chế bằng cách alkyl hóa butyrolacton và sau đó xà phòng hóa và silyl hóa nhóm hydroxyl tự do. Theo cách khác, 2-bromobutyrolacton có thể được chuyển hóa thành diethyl (2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-phosphonat và

ngưng tụ với aldehyt cần thiết tạo ra olefin mà có thể đã được hydro hóa tạo ra hợp chất có công thức B-5. Các axit 3-aryloxy và 2-heteroaryloxy-4-hydroxy-butanoic được điều chế bằng cách tổng hợp ete Williamson bằng cách sử dụng 2-brombutyrolacton và phenol thích hợp.

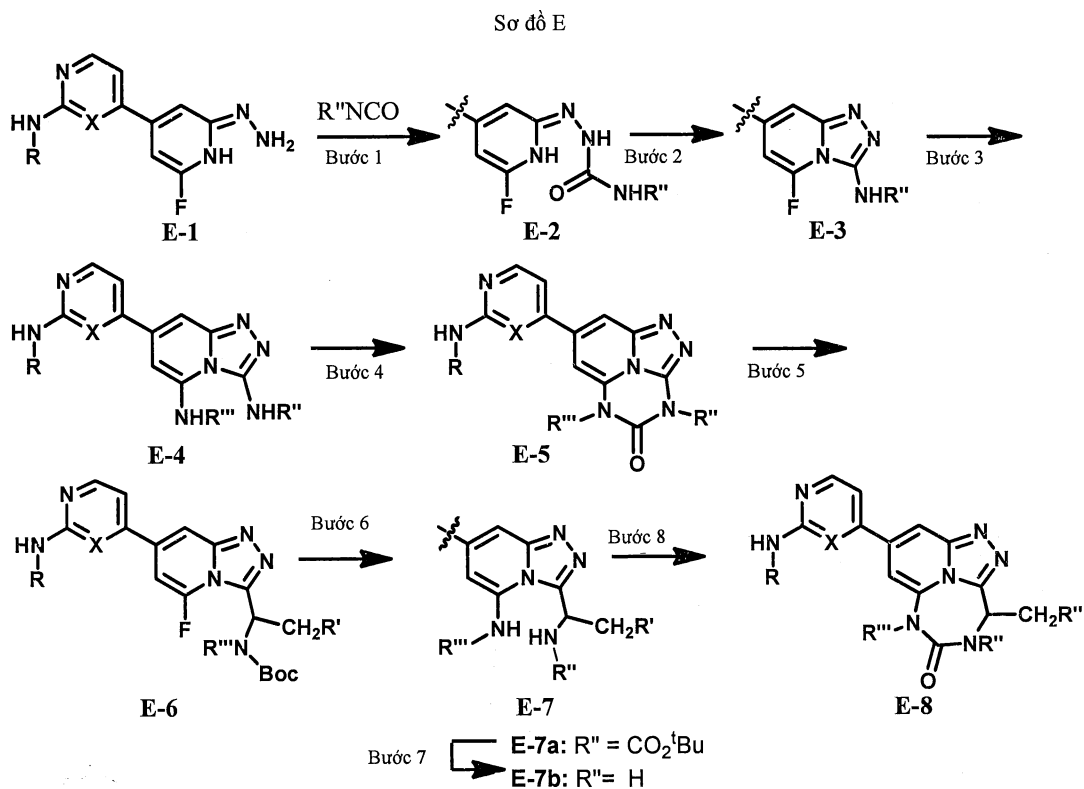
Sự thay đổi (Sơ đồ C) của việc đóng vòng nội phân tử hợp chất có công thức A-7b áp dụng quy trình 2 bước bao gồm bước chuyển hóa rượu bậc một thành bromua tương ứng (hoặc nhóm rời chuyển khác) và bổ sung ái nhân hóa trị hai như Na_2S vào để đổi chỗ nguyên tử bromua và florua và tạo vòng mới.



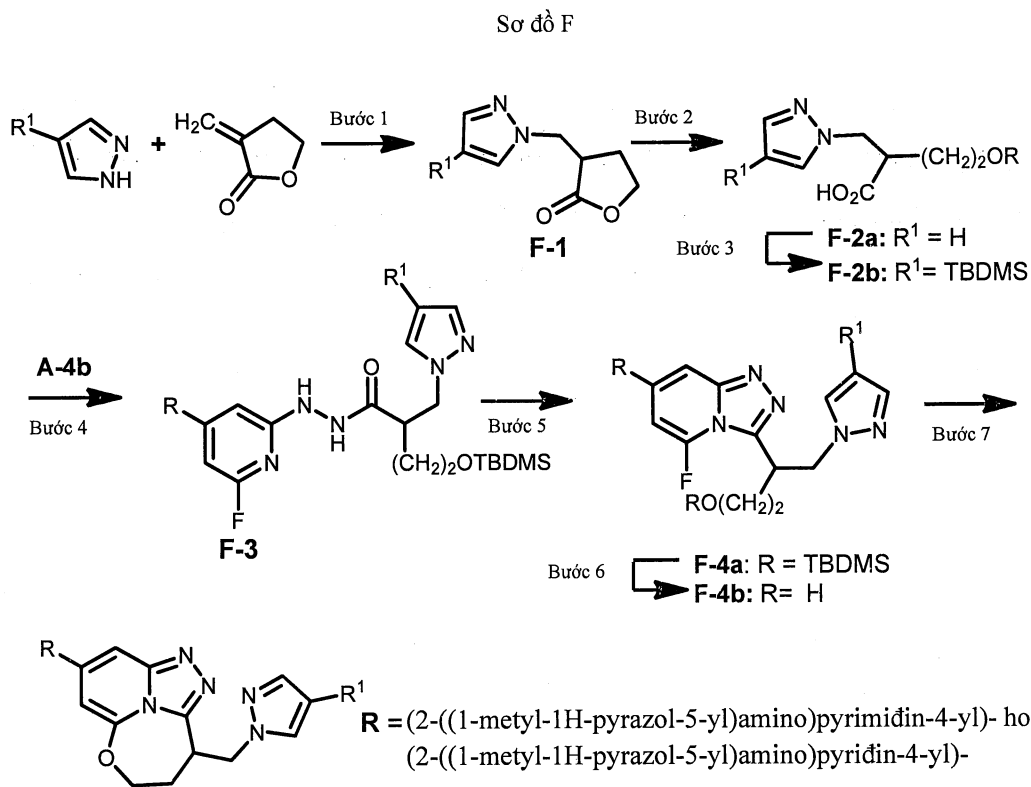
Quy trình hai bước để tạo ra các ϵ -lactam ba vòng bao gồm bước tổng hợp nhân 5-flotriazolopyridin bằng mạch bên axit propanoic được thế, tiếp theo là thế florua bằng amoniac hoặc amin bậc một, tiếp theo là ngưng tụ amin bằng axit carboxylic có nhánh theo Sơ đồ D. Chất ban đầu cần thiết có công thức D-1 được điều chế theo trình tự tương tự quy trình được thể hiện trên Sơ đồ A, trong đó axit amin β hoặc γ có N được bảo vệ được thay bằng succinat được thế ở vị trí 2 bằng 4-*tert*-butyl. Việc thế florua bằng amoniac hoặc amin bậc một tạo ra hợp chất có công thức D-2a (lần lượt $\text{R}''' = \text{H}$ hoặc Me). *Tert*-butyl este được thủy phân và axit amin thu được có công thức D-2b đóng vòng thành hợp chất có công thức D-3. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng δ -lactam tương ứng có thể được điều chế theo cách tương tự từ axit malonic được thế.



3,5-đihydro-1,2,3,5,8b-pentaaza-axenaphtylen-4-on (có công thức E-5) và 8,9-đihydro-6H-1,2,6,8,9b-pentaaza-benzo[cd]azulen-7-on (có công thức E-6) được điều chế như được thể hiện trên Sơ đồ E. Các ure sáu cạnh được điều chế bằng cách ngưng tụ hydrazin có công thức A-4b với isoxyanat tạo ra hợp chất có công thức E-2 mà được đóng vòng nhằm tạo ra triazolopyridin có công thức E-3 mà được xử lý bằng amoniac hoặc amin bậc một tạo ra hợp chất có công thức E-4. Việc đóng vòng bằng carbonyl diimidazol tạo ra ure. Trình tự này cho phép đưa có lựa chọn các phân tử thế trên mỗi nitơ của ure. Các ure có bảy cạnh có công thức E-8 được điều chế bằng cách ngưng tụ với axit amin α có N được bảo vệ mà được đưa đi ngưng tụ với hydrazin và đóng vòng tạo ra hợp chất có công thức E-6 mà được chuyển hóa thành ure bằng cách thế florua như trên. Nếu muốn các hợp chất trong đó R'' là methyl, thì các axit N-metyl N-Boc- α -amin cần thiết có thể mua được trên thị trường hoặc được điều chế một cách dễ dàng.

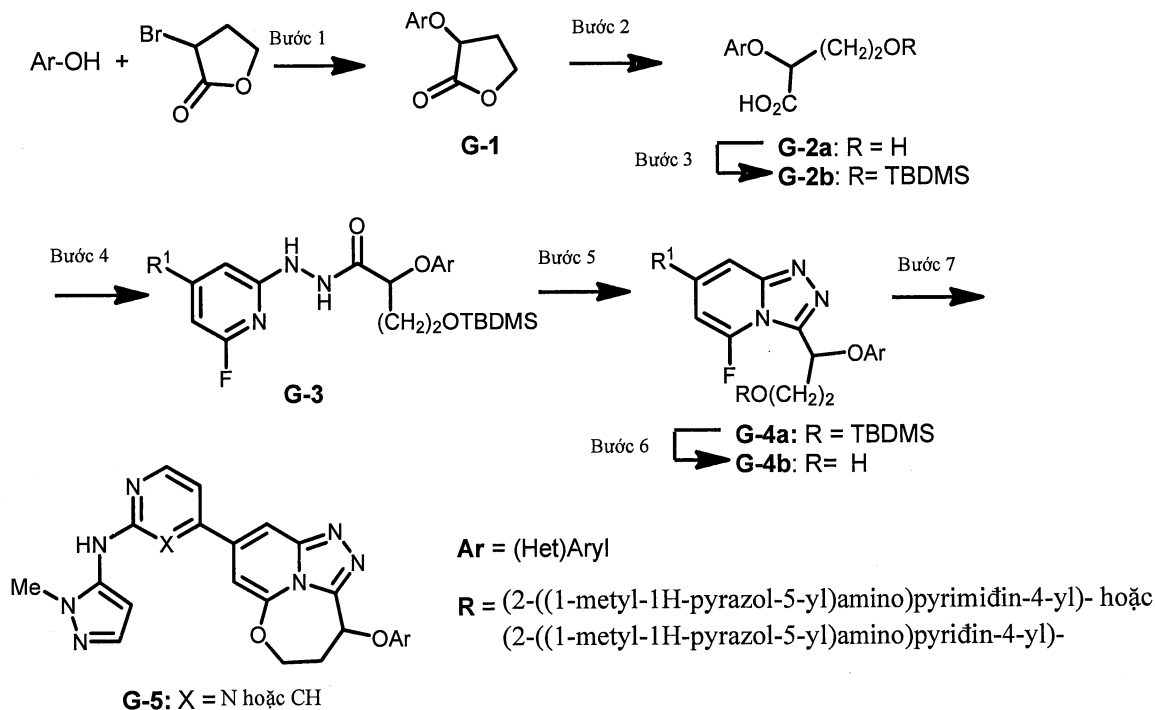


Các nhân ba vòng chứa oxepin có thể tiếp cận được từ các axit γ -hydroxy carboxyl tương ứng. Các hợp chất chứa liên kết 1-pyrazolyl hoặc 1-imidazolyl có thể được điều chế theo phản ứng cộng Michael ái nhân với 3-metylendihydrofuran-2(3H)-on (Sơ đồ F, bước 1). Việc alkyl hóa γ -butyrolacton bằng các alkyl halogenua hoặc các benzyl halogenua tạo ra các chất trung gian axit 4-hydroxybutanoic được thế ở vị trí 2 hữu ích. Theo cách khác, 2-bromo- γ -butyrolacton có thể được thay thế bằng các phenol (Sơ đồ G, bước 1) tạo ra các chất tương tự, trong đó phần tử thế ở C-9 được gắn với liên kết ete. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này nhanh chóng hiểu ra rằng việc bổ sung rượu hoặc phenol vào 3-metylendihydrofuran-2(3H)-on sẽ tạo ra ete chứa các mạch bên (xem Bảng I, mục I-29). Sau khi bảo vệ nhóm hydroxyl, việc ngưng tụ với hydrazon, đóng vòng tạo ra nhân [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin, khử bảo vệ và sau cùng là thế florua để tạo ra oxepin diễn ra như trên.



Các chất tương tự 9-aryloxy- hoặc heteroaryloxy-)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1-, 2,2a¹-triazabenzoc[d]azulen-4-yl được điều chế từ các dẫn xuất 2-aryloxy-3-hydroxybutanoic tùy ý được thế hoặc các dẫn xuất 2-heteroaryloxy-3-hydroxybutanoic tùy ý được thế như được thể hiện trên Sơ đồ G.

Sơ đồ G



Hoạt tính sinh học

Việc xác định hoạt tính ERK của hợp chất có công thức I là có thể được thực hiện theo các phương pháp dò trực tiếp và gián tiếp. Một số hợp chất làm ví dụ theo sáng chế được thử nghiệm về khả năng ức chế ERK của chúng (Ví dụ sinh học 1). Khoảng hoạt tính liên kết ERK nằm trong khoảng từ dưới 1nM (nanomol) đến khoảng 10 μ M (micromol). Thử nghiệm chức năng trên cơ sở tế bào (Ví dụ sinh học 2) được áp dụng để xác định tác động của các chất ức chế ERK đối với mức độ tín hiệu tiếp sau theo thử nghiệm về mức độ phosphoryl hóa P90RSK.

Hoạt tính độc đối với tế bào hoặc kìm hãm tế bào của các hợp chất làm ví dụ có công thức I được đo bằng cách thiết lập dòng tế bào của động vật có vú tăng sinh của khối u trong môi trường nuôi cấy tế bào, bổ sung hợp chất có công thức I vào, nuôi cấy các tế bào trong thời gian từ 6 giờ đến 5 ngày; và đo sức sống của tế bào (Ví dụ sinh học 2). Các thử nghiệm *in vitro* trên cơ sở tế bào được áp dụng để đo sức sống, tức là mức độ tăng sinh (IC₅₀), mức độ độc đối với tế bào (EC₅₀).

Liều và cách dùng

Sáng chế đề xuất được phẩm hoặc thuốc chứa hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược trợ để chữa bệnh, cũng như các phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế được phẩm và thuốc này. Theo một ví dụ, hợp chất có công thức I với độ tinh khiết mong muốn có thể được bào chế bằng cách trộn với chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là chất mang mà không độc đối với cá thể nhận ở liều lượng và nồng độ được sử dụng thành dạng liều ở nhiệt độ môi trường xung quanh và độ pH thích hợp. Độ pH của dạng bào chế phụ thuộc chủ yếu vào việc sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng thường nằm trong khoảng từ 3 đến 8. Theo một ví dụ, hợp chất có công thức I được bào chế trong dung dịch đệm axetat, ở độ pH 5. Theo phương án khác, các hợp chất có công thức I là vô trùng. Hợp chất này có thể được bảo quản, ví dụ, ở dạng được phẩm rắn hoặc vô định hình, ở dạng chế phẩm đã được sấy khô ở nhiệt độ thấp hoặc ở dạng dung dịch nước.

Các dược phẩm được bào chế, định liều, và được dùng theo cách phù hợp với thực tiễn y học an toàn. Các yếu tố để xem xét trong tình huống này bao gồm rối loạn bệnh lý cụ thể được điều trị, mức độ nặng của rối loạn bệnh lý, bệnh nhân cụ thể được điều trị, tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân của rối loạn bệnh lý đó, vị trí phân phối tác nhân, phương pháp dùng, lịch dùng, và các yếu tố khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực y học đã biết. “Lượng hữu hiệu” của hợp chất được dùng sẽ được kiểm soát bởi các yếu tố đó, và là lượng tối thiểu cần để ức chế hoạt tính của ERK. Thông thường, lượng này có thể thấp hơn lượng gây độc đối với các tế bào bình thường, hoặc bệnh nhân về tổng thể.

Dược phẩm (hoặc dạng bào chế) để dùng có thể được bao gói theo nhiều cách tùy theo phương pháp được áp dụng để dùng thuốc này. Nói chung, vật để phân phối bao gồm vật chứa có chứa dược phẩm này bên trong đó ở dạng thích hợp. Vật chứa thích hợp được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các vật liệu như chai (nhựa và thủy tinh), gói nhỏ, ống thuốc tiêm, túi nhựa, hộp trụ kim loại, và các loại tương tự. Vật chứa này cũng có thể bao gồm chi tiết chống hàng giả để ngăn ngừa sự tiếp cận vô ý với thành phần bên trong vật chứa. Ngoài ra, vật chứa này được dán nhãn trên đó, nhãn này mô tả thành phần có trong vật chứa. Nhãn này có thể còn bao gồm các cảnh báo thích hợp.

Các chế phẩm giải phóng từ từ có thể được bào chế. Các ví dụ thích hợp về chế phẩm giải phóng từ từ bao gồm các nền bán thấm làm bằng polyme rắn kỵ nước chứa hợp chất có công thức I, mà các nền này là ở dạng vật thể đã được định hình, ví dụ màng mỏng, hoặc viên vi nang. Các ví dụ về nền giải phóng từ từ bao gồm polyeste, hydrogel (ví dụ, poly(2-hydroxyetyl-metacrylat), hoặc rượu poly(vinyl)), polylactit, copolyme của axit L-glutamic và gama-etyl-L-glutamat, etylen-vinyl axetat không phân hủy, copolyme của axit lactic-axit glycolic dễ phân hủy như LUPRON DEPOT™ (vi cầu có thể được dùng để tiêm cấu thành bởi copolyme của axit lactic-axit glycolic và leuprolit axetat), và axit poly-D-(-)-3-hydroxybutyric.

Liều để điều trị cho người bệnh có thể nằm khoảng từ 0,1mg đến 1000mg hợp chất có công thức I. Liều thông thường có thể nằm trong khoảng từ 1mg đến 300mg hợp chất. Liều lượng có thể được dùng một lần mỗi ngày (QD), hai lần mỗi ngày (BID), hoặc tần suất nhiều hơn, tùy theo các đặc tính dược động học và dược lực học, bao gồm mức độ hấp thụ, phân phối, chuyển hóa, và bài tiết của hợp chất cụ thể. Ngoài ra, các yếu tố về độc tính có thể ảnh hưởng đến liều lượng và phác đồ dùng. Khi được dùng qua đường miệng, viên tròn, viên nang, hoặc viên nén có thể được nuốt vào bụng hằng ngày hoặc tần suất thấp hơn trong khoảng thời gian đã định. Phác đồ này có thể được lặp lại trong nhiều chu kỳ điều trị.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách thích hợp bất kỳ, bao gồm qua đường miệng, dùng tại chỗ (bao gồm đặt trong má và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong khoang màng bụng, trong phổi, trong da, nội tủy mạc, ngoài màng cứng và trong mũi, và nếu muốn điều trị bệnh cục bộ, dùng trong vết thương. Cách truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm bắp, qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, trong khoang màng bụng, hoặc dùng dưới da.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng thích hợp bất kỳ để dùng, ví dụ, viên nén, bột, viên nang, dung dịch, thể phân tán, huyền phù, siro, thuốc xịt, viên đặt hậu môn, gel, nhũ tương, miếng dán qua da, v.v.. Các dược phẩm này có thể chứa các thành phần thông thường trong lĩnh vực bào chế dược phẩm, ví dụ, chất pha loãng, chất mang, chất điều chỉnh độ pH, chất làm ngọt, chất độn, và hoạt chất khác.

Chế phẩm thông thường được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Chất mang và tá dược thích hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này và được bộc lộ một cách chi tiết, ví dụ, trong tài liệu: Ansel, H. C., *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drugs*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* *Remington: Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Các chế phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều dung dịch đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất thẩm ướt, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo đục, chất gây trượt, chất hỗ trợ xử lý, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo mùi thơm, chất tạo vị, chất pha loãng và chất phụ gia đã biết khác để tạo ra thuốc ở dạng trình bày vừa mắt (tức là hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa chúng) hoặc hỗ trợ trong việc bào chế dược phẩm (tức là thuốc).

Để dùng qua đường miệng, viên nén chứa nhiều loại tá dược, như axit xitric có thể được sử dụng cùng với nhiều loại chất gây rã như tinh bột, axit alginic và các silicat phức nhất định và với các chất kết dính như sucroza, gelatin và acaxia. Ngoài ra, các chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulfat và bột tal thường là hữu ích để nén viên. Các dược phẩm rắn thuộc loại tương tự còn có thể được dùng ở dạng viên nang gelatin nẹp dày mềm và cứng. Do đó, các nguyên liệu được ưu tiên, bao gồm lactoza hoặc đường sữa và polyetylen glycol có phân tử lượng cao. Khi mong muốn dùng qua đường miệng huyền phù nước hoặc còn ngọt thì hoạt chất có trong đó có thể được kết hợp với nhiều loại chất tạo ngọt hoặc chất tạo vị, chất tạo màu hoặc thuốc nhuộm và, nếu muốn, chất nhũ hóa hoặc chất tạo huyền phù, cùng với chất pha loãng như nước, etanol, propylen glycol, glyxerin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về dạng liều qua đường miệng thích hợp là viên nén chứa khoảng 25mg, 50mg, 100mg, 250mg hoặc 500mg hợp chất theo sáng chế đã được trộn với khoảng 90mg đến 30mg lactoza khan, khoảng từ 5mg đến 40mg natri croscarmeloza, khoảng từ 5mg đến 30mg polyvinylpyrrolidon (PVP) K30, và khoảng từ 1mg đến 10mg magie stearat. Trước tiên, các thành phần bột được trộn với nhau và sau đó trộn với dung dịch chứa PVP. Dược phẩm thu được có thể được

sấy khô, được tạo hạt, được trộn với magie stearat và được nén thành dạng viên nén bằng cách sử dụng thiết bị thông thường. Ví dụ về chế phẩm sol khí có thể được bào chế bằng cách hòa tan, ví dụ, từ 5mg đến 400mg hợp chất theo sáng chế trong dung dịch đệm thích hợp, ví dụ, dung dịch đệm phosphat, bổ sung chất điều chỉnh trương lực vào, ví dụ muối như natri clorua, nếu muốn. Dung dịch này có thể được lọc, ví dụ, bằng cách sử dụng bộ lọc có kích thước 0,2 micron, để loại bỏ tạp chất và thành phần tạp nhiễm.

Theo một phương án, dược phẩm còn chứa ít nhất một tác nhân chống tăng sinh bổ sung.

Do đó, theo một phương án thực hiện, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó. Phương án thực hiện khác bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó, cùng với chất mang hoặc tá dược được dụng.

Do đó, sáng chế còn đề xuất các dược phẩm dùng trong thú y chứa ít nhất một hoạt chất như nêu trên cùng với chất mang thú y. Các chất mang thú y là các chất liệu hữu ích nhằm mục đích dùng dược phẩm này và có thể là chất liệu rắn, lỏng hoặc khí mà theo cách khác là tro hoặc được chấp nhận trong lĩnh vực thú y và là tương thích với hoạt chất. Các dược phẩm dùng trong thú y này có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa, qua đường miệng hoặc theo đường mong muốn bất kỳ khác.

Phép điều trị kết hợp

Hợp chất có công thức I có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với chất trị liệu khác để điều trị bệnh hoặc rối loạn bệnh lý được bộc lộ trong bản mô tả này, như rối loạn siêu tăng sinh (ví dụ, bệnh ung thư). Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được kết hợp ở dạng dược phẩm kết hợp, hoặc phác đồ liều dùng như phép điều trị kết hợp, với hợp chất thứ hai mà có các đặc tính chống siêu tăng sinh hoặc là hữu ích để điều trị rối loạn siêu tăng sinh (ví dụ, bệnh ung thư). Tốt hơn nếu hợp chất thứ hai của dược phẩm kết hợp hoặc phác đồ liều dùng có hoạt tính hỗ trợ cho hợp chất có công thức I sao cho chúng không tác động bất lợi đến nhau. Phép điều trị kết hợp có thể tạo ra "tính hiệp đồng" và có tính "hiệp

đồng", tức là tác dụng đạt được khi các hoạt chất này được sử dụng cùng nhau là mạnh hơn tổng các hiệu quả đạt được khi dùng các hợp chất một cách riêng rẽ.

Phép điều trị kết hợp có thể được dùng làm phác đồ đồng thời hoặc liên tiếp. Khi được dùng liên tiếp, việc kết hợp có thể được dùng trong hai hoặc nhiều lần dùng. Việc dùng kết hợp bao gồm việc dùng đồng thời, bằng cách sử dụng các chế phẩm riêng rẽ hoặc một dược phẩm, và cách dùng liên tiếp theo trình tự bất kỳ trong hai trình tự này, trong đó tốt hơn nếu có khoảng thời gian mà trong đó cả hai (hoặc tất cả) các hoạt chất đồng thời thể hiện các hoạt tính sinh học của chúng.

Liều lượng thích hợp đối với tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân được dùng đồng thời nêu trên là các liều hiện được sử dụng và có thể được giảm nhờ tác động kết hợp (tính hiệp đồng) của tác nhân mới được xác định và các tác nhân hóa trị liệu khác hoặc các cách điều trị khác.

Do đó, các phép điều trị kết hợp theo sáng chế bao gồm việc dùng ít nhất một hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị hình, chất hổ biến, hoặc muối dược dụng và việc sử dụng ít nhất một phương pháp điều trị bệnh ung thư khác. Lượng của (các) hợp chất có công thức I này và các tác nhân hóa trị liệu hoạt dụng và khoảng thời gian tương đối của việc dùng sẽ được chọn để đạt được hiệu quả điều trị bệnh kết hợp mong muốn.

Vật phẩm

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất vật phẩm, hoặc "kit", chứa các nguyên liệu hữu ích dùng để điều trị các bệnh và các rối loạn bệnh lý nêu trên. Theo một phương án, kit này gồm vật chứa mà chứa hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hổ biến, hoặc muối dược dụng của nó. Kit này có thể còn bao gồm nhãn hoặc vật cài xen lên gói hoặc kết hợp với vật chứa. Thuật ngữ "vật cài xen lên gói" được dùng để chỉ các hướng dẫn thường được kết hợp vào gói thuốc thành phẩm thương mại, mà chứa thông tin về chỉ định, cách dùng, liều lượng, đường dùng, chống chỉ định và/hoặc cảnh báo liên quan đến việc sử dụng các thuốc thành phẩm này. Vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, bình, lọ, bơm tiêm, gói vi thuốc, v.v.. Vật chứa này có thể được tạo ra từ nhiều loại chất liệu như thủy tinh hoặc chất dẻo. Vật chứa này có thể giữ hợp chất có công thức I hoặc chế phẩm chứa nó mà là hữu hiệu để điều trị tình trạng bệnh lý và có thể có công tiếp cận vô

trùng (ví dụ, vật chứa này có thể là túi hoặc lọ đựng dung dịch để dùng qua đường tĩnh mạch có nút có thể xuyên qua được bằng kim tiêm dưới da). Ít nhất một hoạt chất trong dược phẩm này là hợp chất có công thức I. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, vật phẩm có thể còn bao gồm vật chứa thứ hai chứa chất pha loãng dùng cho dược phẩm, như nước kìm hãm vi khuẩn để tiêm (BWFI), nước muối đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Vật phẩm có thể còn bao gồm các chất liệu mong muốn khác theo quan điểm thương mại và quan điểm của người sử dụng, bao gồm dung dịch đệm, chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm, và bơm tiêm khác.

Theo một phương án khác, kit là thích hợp để phân phối hợp chất có công thức I ở dạng chất rắn qua đường miệng, như viên nén hoặc viên nang. Kit này có thể bao gồm nhiều liều lượng đơn vị. Một ví dụ về kit này là "gói vi thuốc". Các gói vi thuốc là đã biết trong ngành công nghiệp bao gói và được áp dụng rộng rãi để bao gói dược phẩm ở dạng liều đơn vị.

Theo một phương án, kit có thể bao gồm (a) vật chứa thứ nhất có hợp chất có công thức I chứa trong đó; và tùy ý (b) vật chứa thứ hai có dược phẩm thứ hai chứa trong đó, trong đó dược phẩm thứ hai chứa hợp chất thứ hai có hoạt tính chống siêu tăng sinh. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, kit này có thể còn bao gồm vật chứa thứ ba chứa dung dịch đệm dược dụng, như nước kìm hãm vi khuẩn để tiêm (BWFI), nước muối đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Nó có thể còn bao gồm các chất liệu mong muốn khác theo quan điểm thương mại và quan điểm của người dùng, bao gồm dung dịch đệm, chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm, và bơm tiêm khác.

Các ví dụ dưới đây thể hiện cách điều chế và đánh giá sinh học các hợp chất trong phạm vi của sáng chế. Các ví dụ này và các cách điều chế dưới đây được bộc lộ để cho phép người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ hơn và thực hiện sáng chế. Chúng sẽ không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ minh họa và thể hiện sáng chế. Các ví dụ tham chiếu mà tiếp nối các quy trình minh họa điều chế các amin cần thiết để hợp thành các chất ức chế ERK được bao hàm trong sáng chế.

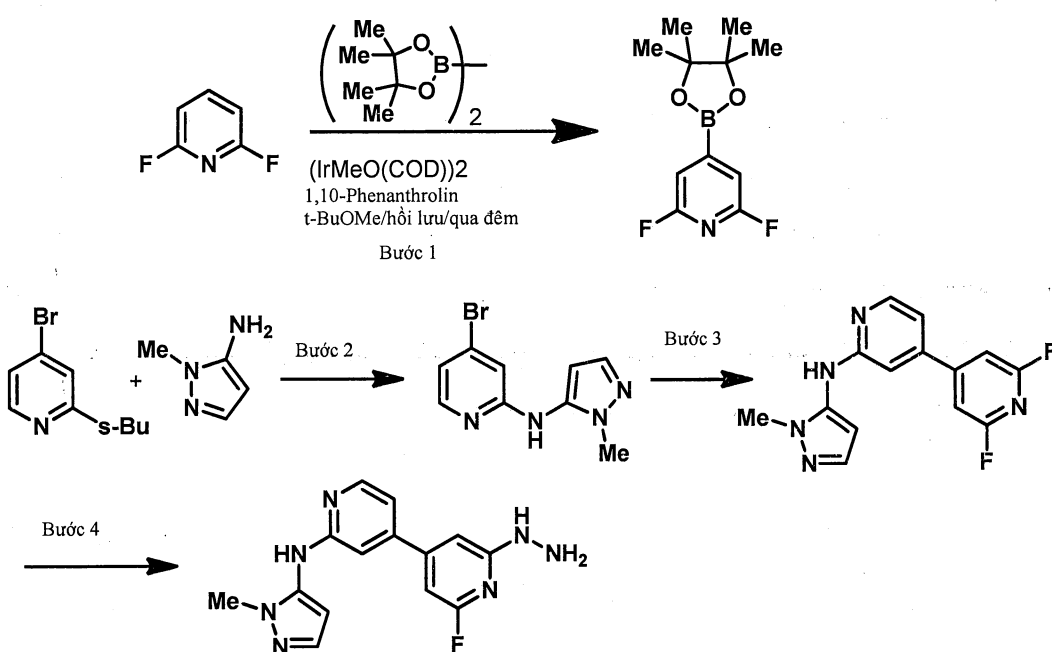
Các quy trình phương pháp sắc ký dưới đây được áp dụng để phân giải các hỗn hợp triết quang. Sắc ký phân tích được thực hiện trên UPC2 SFC (Sắc ký lỏng siêu tới hạn) do Waters Inc. cung cấp. Nồng độ mẫu thường là khoảng 0,2mg/ml và các mẫu 2µl được nạp vào cột ChiralPak AS-H 5 micron (2,1 x 50mm) do Chiral Technologies Inc. cung cấp. Mẫu này được rửa giải bằng CO₂/MeOH (chứa dung dịch nước NH₃ 0,1%) theo gradient (5% đến 60% MeOH trong thời gian 2 phút) với lưu tốc 4ml/phút. Nhiệt độ của cột được duy trì ở 40°C và áp suất ngược là 120Bar (12Mpa). Các đỉnh được phát hiện bằng bộ dò tia điốt UV và được xác định tính chất bằng Single Quad Mass Spec. Detector (SQD).

SCF điều chế được thực hiện bằng Thar 350 SFC do Waters Inc. cung cấp. Nồng độ mẫu thường là khoảng 30mg/ml trong MeOH và các mẫu 1500µl được nạp vào ChiralPak AS-H 5 micron (30 x 250mm) do Chiral Technologies Inc. cung cấp. Mẫu này được rửa giải bằng dung môi rửa giải đẳng dung môi chứa 70% CO₂ và 30% MeOH (chứa dung dịch nước NH₃ 0,1%) gradient lưu tốc = 150ml/phút. Nhiệt độ cột được duy trì ở 20°C và áp suất ngược là 100Bar (10Mpa). Các đỉnh được phát hiện bằng bộ dò UV ở 240nm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ tham chiếu 1

4-(2-flu-6-hydraxino-4-pyridyl-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin



Bước 1: Bis(pinacolato)đi-bô (250g, 0,984mol), bis(1,5-xyclooctadien)đi- μ -metoxyđiiridi (I) (5,00g) và 1,10-phenanthrolin (5,00g) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,6-điflopyridin (100g, 0,869mol) trong MTBE (1,0L). Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong thời gian 4 giờ trong khí quyển khí nitơ. Hỗn hợp này được làm bay hơi tạo ra chất rắn màu nâu mà được hòa tan trong ete dầu mỏ, được lọc và dung môi bay hơi. Sản phẩm thô mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ rửa giải bằng ete dầu mỏ tạo ra 2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin (80,0g, 38,3%) ở dạng rắn màu trắng. ¹H NMR: CDCl₃ 400MHz: δ 7,09 (s, 2H), 1,28 (s, 12H).

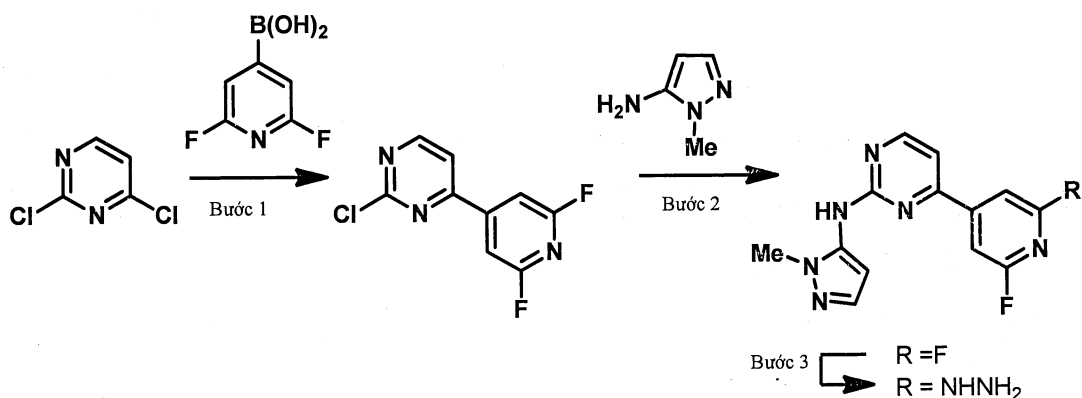
Bước 2: Dung dịch chứa 4-bromo-2-flopyridin (210g, 1,2mol), 1-metyl-1H-pyrazol-5-ylamin (140g, 1,44mol) và natri *tert*-butoxit (230g, 2,4mol) trong DMSO (4L) được nâng nhiệt độ đến 125°C qua đêm. Dùng hỗn hợp phản ứng này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ rửa giải bằng gradien EtOAc/ete dầu mỏ (sản phẩm được rửa giải bằng 50% EtOAc) tạo ra 190g 4-bromo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin ở dạng rắn màu vàng. ¹H NMR CDCl₃ 400MHz; δ 7,90 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 7,40-7,50 (m, 1 H), 6,87 (dd, $J=5,2, 1,6$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H), 6,09 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 3,61 - 3,77 (m, 3 H).

Bước 3: Dung dịch chứa 4-bromo-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin (120g, 0,476mol), 2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin (1,5 đương lượng, 172g, 0,714mol), xezi cacbonat (310g, 0,952mol) và (dppf)Pd(II)Cl₂ (0,10 đương lượng, 172g, 0,0476mol) trong MeCN (1 lít) và nước (500ml) được loại bỏ khí. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 95°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (sản phẩm được rửa giải bằng 10% MeOH) tạo ra 74g 4-(2,6-điflo-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin ở dạng rắn màu vàng. ¹H NMR CDCl₃ 400MHz; δ 8,30 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 6,96 (dd, $J=5,2, 2,0$ Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,94 (s, 2 H), 6,63 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H), 6,20 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H).

Bước 4: Hydrazin (0,196ml, 197,7mg, dung dịch nước 65%) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2,6-điflo-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin (640mg, 2,228mmol) trong EtOH (2700mg, 3,4ml, 58mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 70°C trong thời gian 6 giờ. Chất kết tủa của phản ứng được lọc tạo ra 468mg 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ tham chiếu 2

4-(2-flo-6-hydrazinylpyridin-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin



Phương pháp A

Bước 1: Lọ được nạp 2,4-điclopyrimidin (1,4 đương lượng, 1312,6mg, 8,8106mmol), axit (2,6-điflo-4-pyridyl)boronic (1g, 6,29mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,07 đương lượng, 325,60mg, 0,44053mmol), và Cs₂CO₃ (1,4 đương lượng, 2870,7mg, 0,697ml, 8,81mmol) trong MeCN (14ml) và H₂O (6ml), được loại bỏ khí bằng N₂, bịt kín và đun nóng ở 95°C trong thời gian 3 giờ. Dung dịch này được làm nguội, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột 24g ISCO) rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan (0% đến 30% EtOAc) tạo ra 905mg 2-clo-4-(2,6-điflopyridin-4-yl)pyrimidin ở dạng rắn màu trắng đục.

Bước 2: Lọ được nạp 2-clo-4-(2,6-điflo-4-pyridyl)pyrimidin (905mg, 3,9763mmol), 2-metylpyrazol-3-amin (1,1 đương lượng, 424,8mg, 4,3739mmol), Cs₂CO₃ (1,5 đương lượng, 1943,4mg, 5,9644mmol), Xantphos (0,20 đương lượng,

460,16mg, 0,79525mmol), và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,10 đương lượng, 364,12mg, 0,39763mmol) trong đioxan (12ml), được loại bỏ khí bằng N_2 , được bịt kín và đun nóng ở $^\circ\text{C}$ trong thời gian 2 giờ. Thêm tiếp $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (180mg) và Xantphos (230mg) vào và tiếp tục làm nóng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được lọc qua xelit, phân tách giữa nước (100ml) và EtOAc (2 x 50ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc, cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 (cột 24g ISCO) rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan (0% đến 50% EtOAc) tạo ra 455mg 4-(2,6-điflo-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin ở dạng rắn màu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Hydrazin (3,0 đương lượng, 0,123ml, 3,788mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù chứa 4-(2,6-điflo-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (455mg, 1,263mmol) trong EtOH (10ml). Hỗn hợp màu sẫm thu được được đun nóng ở 70°C trong thời gian 8 giờ. Dung dịch này được làm nguội và cô trong chân không. Chất rắn tạo ra được nghiền cùng với H_2O và làm khô tạo ra 254mg 4-(2-flo-6-hydrazinylpyridin-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin.

Phương pháp B

Bước 1: 2-Metylsulfanyl-1H-pyrimidin-6-on (143mg, 1,0058mmol) và 2-metylpyrazol-3-amin (2,0 đương lượng, 2,0115mmol) là nguyên chất ở 150°C trong thời gian 24 giờ. Phần nóng chảy được hòa tan trong DCM và được nạp vào cột SiO_2 (12g) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 100mg 2-(2-metyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-3H-pyrimidin-4-on.

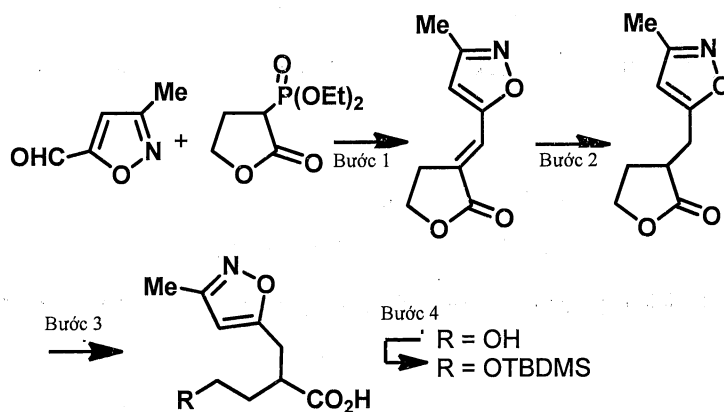
Bước 2: Hỗn hợp gồm 2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]-1H-pyrimidin-6-on (1g, 5,2304mmol) và POCl_3 (10ml, 106,2mmol) trong MeCN (10ml) được đun nóng trong bình hở có bộ ngưng ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không, cạn được phân tách giữa EtOAc và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc và cô. Cặn được tinh chế trên cột SiO_2 (24g) rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan (0% đến 50% EtOAc) tạo ra 720mg (4-clo-pyrimidin-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin. ^1H NMR: CDCl_3 400MHz; δ 8,28 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,10 (brs, 1 H), 6,82 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 6,30 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H).

Bước 3: Lọ được nạp axit (2,6-điflo-4-pyridyl)boronic (1,20 đương lượng, 9,16mmol), 4-clo-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (1,60g, 7,63mmol), (dppf)PdCl₂ (0,08 đương lượng, 0,611mmol) và dung dịch nước Cs₂CO₃ 1M (1,50 đương lượng, 11,4mmol, 1,0mol/l) trong MeCN (22ml), được loại bỏ khí, bịt kín và đun nóng ở 95°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp này được phân tách giữa EtOAc và H₂O. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô. Cặn đã khô được nạp vào cột chứa 40g SiO₂ và rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra 1,742g 4-(2,6-điflo-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin. ¹H NMR: CDCl₃ 400MHz; δ 8,62 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 7,43 (s, 2 H), 7,23 (d, J=5,6Hz, 1 H), 6,95 (brs, 1 H), 6,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H); LCMS: (M+H⁺): 289,0

Bước 4: Hydrazin (3,0 đương lượng, 123,9mg, 0,123ml, 3,788mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù chứa 4-(2,6-điflo-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (455mg, 1,263mmol) trong EtOH (10ml). Hỗn hợp màu sẫm thu được được đun nóng ở 70°C trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, cô trong chân không và nghiền cùng với nước. Chất rắn được gom bằng cách lọc, rửa bằng lượng nhỏ EtOH, làm khô tạo ra 254mg 4-(2-flo-6-hyđrazinylpyridin-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin.

Ví dụ tham chiếu 3

Axit 3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)propanoic



Bước 1: 3-(triphenylphosphoranyliden)đihydrofuran-2(3H)-on (9,8g, 28,4mmol, CASRN 34372-07-5) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa 4-metylthiazol-2-carbaldehyt 1,8g, 14,2mmol) trong DCM (50ml). Hỗn hợp này được

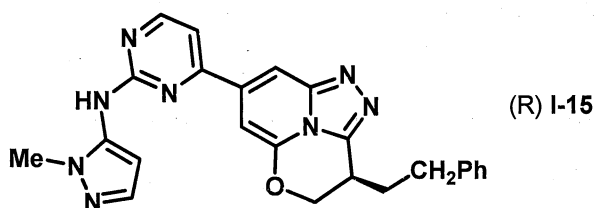
khuấy ở khoảng 26°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ rửa giải bằng gradien ete dầu mỏ/EtOAc (5% đến 13% EtOAc) tạo ra (Z)-3-((4-methylthiazol-2-yl)metylen)đihydrofuran-2(3H)-on (1,35g, hiệu suất 50%) ở dạng rắn màu trắng.

Bước 2: Pd/C (10%, 100mg) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất (Z)-3-((4-methylthiazol-2-yl)metylen)đihydrofuran-2(3H)-on (1,35g, 6,9mmol) trong MeOH (15ml). Hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển H₂ (30 psi ~ 206,84kPa) ở nhiệt độ khoảng 26°C trong thời gian 16 giờ. Chất xúc tác được lọc bỏ và dịch lọc được cô tạo ra hợp chất 3-((4-methylthiazol-2-yl)metyl)đihydrofuran-2(3H)-on (1,3g, hiệu suất 95%) ở dạng dầu màu hơi vàng.

Vòng lacton có thể được thủy phân trong các điều kiện kiềm và nhóm hydroxyl của axit hydroxyl thu được có thể được silyl hóa bằng *tert*-butyldimethylsilylchlorosilan như được mô tả trong thử nghiệm 1.

Ví dụ 1

(R)-4-(3-benzyl-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (I-15)



Axit 2-benzyl-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propanoic - *tert*-butyldimethylchlorosilan (4,4g, 2,5 đương lượng, 28,5mmol) trong DCM (20ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm axit 2-benzyl-3-hydroxy-propanoic (2,419g, 11,41mmol, CASRN 6811-98-9) và imidazol (9,0g, 57,05mmol, 5,0 đương lượng) trong DMF (25ml) được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ, cô trong chân không và cạn được phân tách giữa nước và Et₂O. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước axit xitric 1%, nước, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không tạo ra 4,09g cạn dầu được sử dụng trong quy trình tiếp theo mà không cần tinh chế.

Cặn được bổ sung vào hỗn hợp gồm K_2CO_3 (3,5g, 2,5 đương lượng, 25mmol) trong nước (50ml) và MeOH (100ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 24 giờ, cô trong chân không, pha loãng bằng nước (120ml) và được chiết hai lần bằng Et_2O . Các chiết phẩm hữu cơ được gạn và dung dịch nước được axit hóa đến độ pH=4 bằng axit xitric. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng Et_2O , lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không tạo ra 10,23g axit 2-benzyl-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propanoic. MS: m/z 295.

Bước 5 (Sơ đồ A): HATU (224mg, 1,15 đương lượng, 0,5783mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp gồm 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazon (151mg, 0,5028mmol), axit 2-benzyl-3-[(*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-propanoic (163mg, 1,10 đương lượng, 0,5531mmol) và TEA (0,21ml, 3,0 đương lượng, 1,508mmol) trong DMF (3ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, cặn được phân tách giữa nước và EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước axit xitric 1%, dung dịch nước $NaHCO_3$, nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không tạo ra 2-benzyl-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-N'-(6-flo-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)pyridin-2(1H)-yliden)propanhydrazit (329mg, 96%) thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: m/z 577.

Bước 6 - Triphenylphosphin dibromua (460mg, 1,055mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2-benzyl-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-N'-(6-flo-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)pyridin-2(1H)-yliden)propanhydrazit (242mg, 0,42mmol) và DIPEA (0,46ml, 2,635mmol, 6,25 đương lượng) trong MeCN (6ml) và dung dịch này được đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $60^{\circ}C$ đến $80^{\circ}C$ trong lọ kín trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được khuấy bằng nước (5ml) trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được cô đến thể tích nhỏ và phân tách giữa nước và EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước axit xitric 1%, nước, nước muối, sau đó được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế trên cột 12g SiO_2 rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan (0% đến 100% EtOAc) tạo ra 212mg (90%) 4-(3-(1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-3-

phenylpropan-2-yl)-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin. MS: m/z 559.

Bước 7: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,18ml, 1,43mmol, 8,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(3-(1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-3-phenylpropan-2-yl)-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (100mg, 0,18mmol) trong DCM (6ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 4 giờ, cô trong chân không và cạn được phân tách giữa dung dịch nước NaHCO_3 và EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Cạn được nghiền cùng với hỗn hợp hexan/ Et_2O (theo tỷ lệ 2:1) và lọc tạo ra 64mg (80%) 2-(5-flo-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-3-phenylpropan-1-ol. MS: m/z 445.

Bước 8: Phương pháp A: Natri hydrua (288mg, 7,2mmol, 20 đương lượng, thể phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 2-(5-flo-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-3-phenylpropan-1-ol (160mg, 0,36mmol) trong THF (20ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm nóng trong lọ kín ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dùng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng MeTHF. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc và cô trong chân không. Cạn được tinh chế trên cột 12g SiO_2 rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 40mg (26%) 4-(3-benzyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin triệt quang (có công thức I-17).

Bước 8: Phương pháp B: Natri *bis*-(trimetylsilyl)amit trong THF (1M, 0,11ml, 0,11mmol) được bổ sung một lần vào dung dịch đã được khuấy mạnh chứa 2-(5-flo-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-3-phenylpropan-1-ol (22mg, 0,05mmol) trong DMF (1,0ml) ở 80°C . Ngay sau khi bổ sung, dung hỗn hợp này bằng dung dịch nước KHSO_4 5%, sau đó được phân tách giữa nước và EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột chứa 4g SiO_2 rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH)

tạo ra 9,3mg (44%) 4-(3-benzyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin triệt quang. MS: m/z 425.

40mg hỗn hợp triệt quang được phân giải theo phương pháp sắc ký SFC trên nền không đối xứng.

(*R*)-4-(3-benzyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin ((*R*)-I-15): 8,3mg. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 4H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 11,0, 6,2 Hz, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 14,0, 6,1 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 14,0, 8,3 Hz, 1H); MS: m/z 425; và,

(*S*)-4-(3-benzyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin ((*S*)-I-15): 8,7mg ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 11,0, 6,1 Hz, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 14,1, 6,2 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 14,0, 8,3 Hz, 1H); MS: m/z 425.

4-(3-benzyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (I-38) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là (6'-flo-2'-hydrazino-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin thay cho [4-(2-flo-6-hydrazino-pyridin-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin.

4-(3-(4-clobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-41) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(4-clo-benzyl)-propionic thay cho axit 2-benzyl-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxypropanoic.

4-(3-(4-flobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-44) có thể được điều chế

theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(4-flo-benzyl)-propionic thay cho axit 2-benzyl-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxypropanoic.

4-(3-(3-flo-4-metoxybenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-46) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(3-flo-4-metoxy-benzyl)-propionic thay cho axit 2-benzyl-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxypropanoic.

4-(3-(4-clobenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-48) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(4-clo-benzyl)-propionic thay cho axit 2-benzyl-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxypropanoic và (6'-flo-2'-hydrazino-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin thay cho [4-(2-flo-6-hydrazino-pyridin-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin.

4-(3-(3-flo-4-metoxybenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-49) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(3-flo-4-metoxy-benzyl)-propionic thay cho axit 2-benzyl-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxypropanoic và (6'-flo-2'-hydrazino-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin thay cho [4-(2-flo-6-hydrazino-pyridin-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-(2-metylbutyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-52) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 2-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylhexanoic thay cho axit 2-benzyl-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxypropanoic.

4-(3-(4-clobenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-55) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy) 2-(4-clobenzyl)-propionic thay cho axit 2-benzyl-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxypropanoic và (6'-flo-2'-hydrazino-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-

amin thay cho [4-(2-flo-6-hyđrazino-pyriđin-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin.

4-(3-(3-metoxibenzy)l)-3,4-đihyđro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-81) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(3-metoxibenzy)l)-propionic thay cho axit 2-benzy-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-propanoic.

4-(3-(3-clo-4-flobenzy)l)-3,4-đihyđro-5-oxa-1,2,2a¹-1-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-82) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(3-clo-4-flobenzy)l)-propionic thay cho axit 2-benzy-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-propanoic.

4-(3-(3-clo-4-flobenzy)l)-3,4-đihyđro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-83) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(3-clo-4-flobenzy)l)-propionic thay cho axit 2-benzy-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-propanoic và (6'-flo-2'-hyđrazino-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin thay cho [4-(2-flo-6-hyđrazino-pyridin-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin.

4-(3-(3-clobenzy)l)-3,4-đihyđro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-88) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(3-clo-benzy)l)-propionic thay cho axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-phenyl-propionic.

4-(3-xyclopropyl-3,4-đihyđro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-95) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2-xyclopropylpropanoic được thay thế bằng axit 2-benzy-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-propanoic.

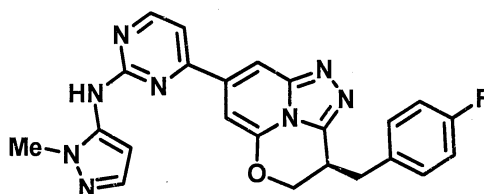
4-(3-(3-clobenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-96) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(3-clo-benzyl)-propionic thay cho axit 2-benzyl-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxypropanoic và (6'-flo-2'-hydrazino-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin thay cho [4-(2-flo-6-hydrazino-pyridin-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin.

4-(3-(3-metoxybenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-97) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(3-metoxybenzyl)-propionic thay cho axit 2-benzyl-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxypropanoic và (6'-flo-2'-hydrazino-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin thay cho [4-(2-flo-6-hydrazino-pyridin-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-propyl-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-101) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 2-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxymetyl)-pentanoic thay cho axit 2-benzyl-3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxypropanoic.

Ví dụ 2

4-(3-(4-flobenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-44)



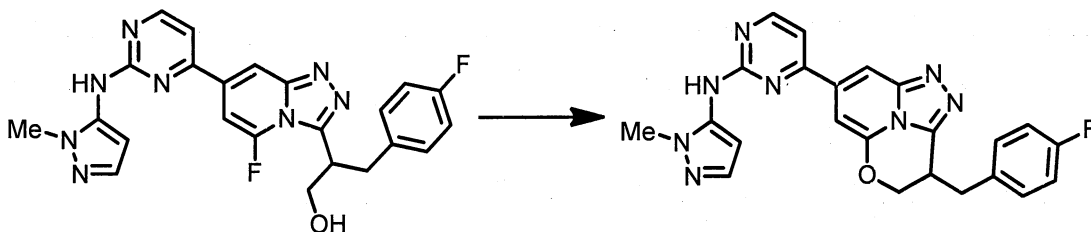
Bước 1: LiOH (106,36mg 4,44mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa đimetyl 2-(4-flobenzyl)malonat (1g, 4,037mmol) trong THF (10ml) và nước (10ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được pha loãng bằng nước và rửa bằng EtOAc (30ml). Pha nước được axit hóa bằng

dung dịch HCl 1N, chiết bằng EtOAc (2 x 30ml). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không tạo ra 818mg (89,5%) monoeste ở dạng dầu trong được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: MS m/z 226.

Bước 2: LiBH₄ trong THF (2M, 3,61ml, 7,23mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa axit 2-[(4-flophenyl)metyl]-3-metoxo-3-oxo-propanoic (818mg, 3,61mmol) trong IPA (10ml) trong khí quyển N₂ và dung dịch thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 5 giờ. Dừng hỗn hợp này bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch HCl 1N vào, và làm mát (thoát khí!) cho đến khi dung dịch có tính axit. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Cặn trong nước được chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô trong chân không, tạo ra 740mg (100%) axit 2-[(4-flophenyl)metyl]-3-hydroxy-propanoic ở dạng gồm trong mà được dùng có tinh chế tiếp: MS m/z 198.

Bước 3: Hỗn hợp gồm axit 2-[(4-flophenyl)metyl]-3-hydroxy-propanoic (748mg, 3,77mmol), *tert*-butyl-clo-đimetyl-silan (3,41g, 22,64mmol), và imidazol (3,08g, 45,29mmol) trong DMF (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột 24g ISCO) rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan (0% đến 50% EtOAc) tạo ra 516mg (43,7%) axit 2-[[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxymetyl]-3-(4-flophenyl)propanoic ở dạng siro trong: MS m/z 312.

Việc ngưng tụ axit 2-[[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxymetyl]-3-(4-flophenyl)-propanoic và 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin (bước 4) gián tiếp qua HATU, việc đóng vòng axyl hydrazin (bước 5) gián tiếp qua Ph₃P·Br₂ và việc khử silyl hóa BF₃·OEt₂ của rượu (bước 6) được thực hiện theo bước 5, 6 và 7 của Ví dụ 1.



Bước 7: DBU (0,45ml, 3,01mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-[5-flo-7-[2-[(2-methylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-3-(4-flophenyl)propan-1-ol (93mg, 0,20mmol) trong THF (20ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó được đun nóng ở 75°C trong thời gian 4 giờ. Thêm tiếp DBU (0,45ml) vào và dung dịch này được đun nóng ở 65°C qua đêm. Dung dịch này được cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột 12g ISCO) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 32,5mg (36,5%) hợp chất có công thức I-44 ở dạng rắn màu vàng.

Sản phẩm triệt quang được phân giải theo phương pháp sắc ký SFC trên cột không đối xứng tạo ra:

(*R*)-4-(3-(4-flobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 3H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,0, 6,0 Hz, 1H), 4,08 – 3,97 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36 – 3,21 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 14,0, 7,9 Hz, 1H); MS: m/z 442.

(*S*)-4-(3-(4-flobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 3H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,0, 6,1 Hz, 1H), 4,08 – 3,97 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36 – 3,25 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 14,1, 7,9 Hz, 1H); MS: m/z 442.

4-(3-(4-metoxybenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-50) được điều chế theo cách tương tự chỉ khác là dimetyl 2-(4-metoxybenzyl)malonat thay cho dimetyl 2-(4-flobenzyl)malonat.

(*R*)-4-(3-(4-metoxybenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 11,0, 4,4$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 11,0, 6,1$ Hz, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,72 (d, $J = 11,5$ Hz, 6H), 3,34 – 3,23 (m, 1H), 2,97 (dd, $J = 14,1, 8,4$ Hz, 1H); MS: m/z 454.

(*S*)-4-(3-(4-metoxibenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 11,0, 4,4$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 11,0, 6,1$ Hz, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,72 (d, $J = 11,5$ Hz, 6H), 3,35 – 3,23 (m, 1H), 2,97 (dd, $J = 14,1, 8,4$ Hz, 1H); MS: m/z 454.

4-(3-(3,4-diflobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-53) được điều chế theo cách tương tự chỉ khác là dimetyl 2-(3,4-diflobenzyl)malonat thay cho dimetyl 2-(4-flobenzyl)malonat.

(*R*)-4-(3-(3,4-diflobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,49 – 7,30 (m, 3H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 11,0, 4,4$ Hz, 1H), 4,45 (dd, $J = 11,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J = 14,1, 7,4$ Hz, 1H); MS: m/z 460.

(*S*)-4-(3-(3,4-diflobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,49 – 7,30 (m, 3H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 11,0, 4,4$ Hz, 1H), 4,45 (dd, $J = 11,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (q, $J = 13,4, 9,1$ Hz, 3H), 3,08 (dd, $J = 14,1, 7,4$ Hz, 1H); MS: m/z 460.

4-(3-(3,4-điflobenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-54) được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là đimetyl 2-(4-flobenzyl)malonat được thay bằng đimetyl 2-(3,4-điflobenzyl)malonat và ở bước 4 thì 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng 2'-flo-6'-hydrazinyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[4,4'-bipyridin]-2-amin.

(*R*)-4-(3-(3,4-điflobenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,30 (m, 3H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 11,0, 6,0 Hz, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 14,1, 7,4 Hz, 1H); MS: m/z 459.

(*S*)-4-(3-(3,4-điflobenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,30 (m, 3H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 11,0, 6,0 Hz, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (q, J = 13,4, 9,1 Hz, 3H), 3,08 (dd, J = 14,1, 7,4 Hz, 1H); MS: m/z 459.

4-(3-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là đimetyl 2-(4-flobenzyl)malonat được thay bằng đimetyl 2-(4-metoxybenzyl)malonat và ở bước 4 thì 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng 2'-flo-6'-hydrazinyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[4,4'-bipyridin]-2-amin.

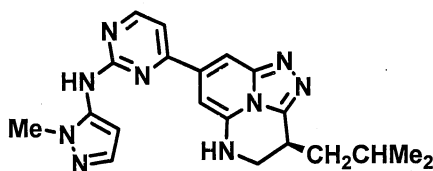
(*R*)-4-(3-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26 – 7,13 (m, 3H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 11,0,

6,2 Hz, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 1H), 3,71 (d, $J = 18,6$ Hz, 6H), 3,35 – 3,22 (m, 1H), 2,97 (dd, $J = 14,1, 8,4$ Hz, 1H); MS: m/z 453.

(*S*)-4-(3-(4-metoxymethyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,71 (d, $J = 18,7$ Hz, 6H), 3,01 – 2,93 (m, 1H); MS: m/z 453.

Ví dụ 3

4-(3-isobutyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-10)



Bước 5 (Sơ đồ A): HATU (338mg, 0,88mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazon (218mg, 0,72mmol), axit 2-isobutyl-3-(Boc-amino)propanoic (218mg, 0,88mmol) và TEA (0,36ml, 2,54mmol) trong DMF (6ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ, cô trong chân không và cặn được phân tách giữa nước và EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước axit xitric 1%, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước, nước muối, sau đó được làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế trên cột 12g SiO₂ rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan (0% đến 90% EtOAc) tạo ra 217mg (52%) *tert*-butyl N-[2-[[*Z*]-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-ylidien]amino]carbamoyle]-4-metyl-pentyl]carbamate. MS: m/z 577.

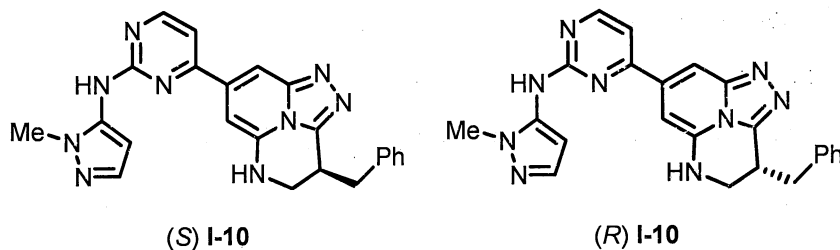
Bước 6: Hỗn hợp gồm *tert*-butyl N-[2-[[*Z*]-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-ylidien]amino]carbamoyle]-4-metyl-pentyl]-carbamate (217mg, 0,38mmol), DIPEA (0,57ml, 3,26mmol) và Ph₃P·Br₂ (611mg, 1,45mmol) trong MeCN (5ml) được đun nóng trong lọ kín ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được trộn

với nước (5ml) và khuấy trong thời gian 20 phút. Sau đó, hỗn hợp này được phân tách giữa EtOAc và nước. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, dung dịch nước axit xitric 1%, nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế trên cột 12g SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 7% MeOH) tạo ra 130mg (70%) *tert*-butyl (2-(5-flu-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-4-metylpentyl)carbammat. MS: m/z 510.

Bước 7: Hỗn hợp gồm *tert*-butyl N-[2-[5-flu-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)-amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-4-metylpentyl]carbammat (130mg, 0,26 mmol) trong TFA (3ml, 39,68mmol) và DCM (3ml) được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không, cặn được nghiền cùng với Et₂O và Et₂O được gạn. Cặn bán rắn chứa 4-(3-(1-amino-4-metylpentan-2-yl)-5-flu-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin *bis*-trifloaxetat (168mg) được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS: m/z 410.

Bước 8: Hỗn hợp gồm 4-(3-(1-amino-4-metylpentan-2-yl)-5-flu-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin *bis*-trifloaxetat (168mg, 0,26mmol) trong pyridin (8ml) được đun nóng ở 110°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn kết tinh lại từ hỗn hợp EtOAc/MeOH tạo ra 86mg (87%) 4-(3-isobutyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin triệt quang (có công thức I-10). MS: m/z 390.

Hỗn hợp triệt quang được phân giải theo phương pháp sắc ký không đối xứng tạo ra:



(*S*)-4-(3-isobutyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (*S*)-I-10, 34mg. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,66

(d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (ddd, $J = 11,8, 5,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 7,0, 5,0$ Hz, 1H), 3,22 (ddd, $J = 11,9, 6,7, 1,8$ Hz, 1H), 1,95 (dq, $J = 13,4, 6,7$ Hz, 1H), 1,81 (dt, $J = 14,2, 7,2$ Hz, 1H), 1,49 (dt, $J = 13,6, 7,2$ Hz, 1H), 1,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS: m/z 390.

(*R*)-4-(3-isobutyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (*R*)-I-10: 34mg. MS: m/z 390.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-phenyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-1) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit (*R,S*)-2-isobutyl-3-(Boc-amino)propanoic được thay bằng axit 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-phenylpropanoic (CASRN 67098-56-0).

(*R*)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-phenyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin ((*R*) I-1). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9,51 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,38 – 7,23 (m, 6H), 6,61 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,84 (dd, $J = 6,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 10,3, 5,4$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 – 3,49 (m, 1H). MS: m/z 410.

(*S*)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-phenyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin ((*S*) I-1). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9,51 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 6H), 6,61 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,84 (dd, $J = 6,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 10,4, 5,2$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 – 3,50 (m, 1H). MS: m/z 410.

4-(3-benzyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-2) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 2-isobutyl-3-(Boc-amino)propanoic được thay bằng axit N-Boc 3-amino-2-benzyl propionic (CASRN 67098-56-0).

(*R*)-4-(3-benzyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin ((*R*) I-2). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

δ 9,49 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,77 (ddd, $J = 9,6, 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 2,91 (dd, $J = 13,8, 9,5$ Hz, 1H). MS: 424.

(S)-4-(3-benzyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin ((S) I-2). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,77 (ddd, $J = 9,5, 4,8, 2,0$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,47 – 3,35 (m, 2H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 2,91 (dd, $J = 13,8, 9,5$ Hz, 1H). MS: m/z 424.

(S)-4-(3-isopropyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-3) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit 2-isobutyl-3-(Boc-amino)propanoic được thay bằng axit (2S)-2-[[[(1,1-đimetyloxy)carbonyl]amino]metyl]-3-metylbutanoic, (CASRN 1233517-91-3). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (ddd, $J = 12,3, 5,3, 2,3$ Hz, 1H), 2,21 (dq, $J = 13,4, 6,7$ Hz, 1H), 1,11 – 1,03 (m, 6H). MS: m/z 376.

4-(3-(4-clobenzyl)-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-5) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit (R,S)-2-isobutyl-3-(Boc-amino)propanoic được thay bằng axit 2-[(*tert*-butoxycarbonylamino)metyl]-3-(4-clo-phenyl)propanoic.

4-(3-(4-metoxybenzyl)-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-11) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit (R,S)-2-isobutyl-3-(Boc-amino)propanoic được thay bằng axit 2-[(*tert*-butoxycarbonylamino)metyl]-3-(4-metoxyphenyl)propanoic (CASRN 683218-95-3).

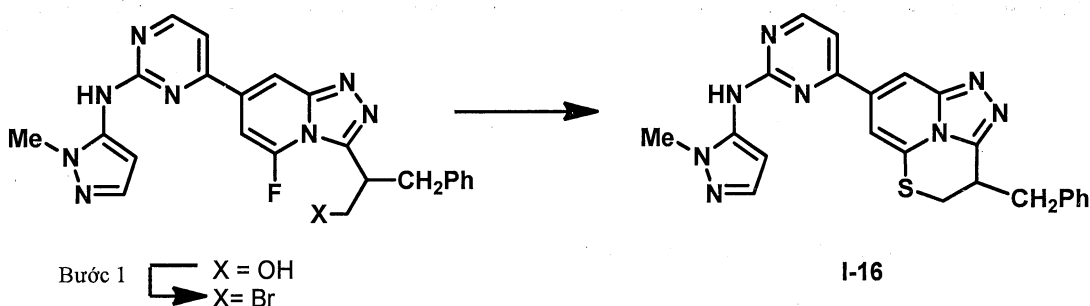
4-(3-(3-flo-4-metoxybenzyl)-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-12) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit (R,S)-2-isobutyl-3-(Boc-amino)propanoic được thay bằng axit 2-[(*tert*-butoxycarbonylamino)metyl]-3-(3-flo-4-metoxyphenyl)propanoic.

4-(3-(4-clo-3-flobenzyl)-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-14) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit (R,S)-2-isobutyl-3-(Boc-amino)propanoic được thay bằng axit 2-[(*tert*-butoxycarbonylamino)metyl]-3-(4-clo-3-flo-phenyl)propanoic (CASRN 1001179-21-0).

4-(3-(4-flobenzyl)-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-21) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 là axit (R,S)-2-isobutyl-3-(Boc-amino)propanoic được thay bằng axit 2-[(*tert*-butoxycarbonylamino)metyl]-3-(4-flo-phenyl)propanoic (CASRN 1255099-58-1).

Ví dụ 4

4-(3-benzyl-3,4-đihydro-5-thia-1,1,2a¹-triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-16)



(Sơ đồ C) bước 1: Hỗn hợp gồm 2-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]-pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-3-phenyl-propan-1-ol (85mg, 0,1912mmol), $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Br}_2$ (282,5mg, 3,5 đương lượng, 0,6693mmol) và DIPEA (0,267ml, 8,0 đương lượng, 1,530mmol) trong MeCN (15ml) được đun nóng trong lọ kín ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được phân tách giữa nước và EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước axit xitric, nước, nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô. Cặn được tinh chế trên cột

12g SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 7% MeOH) tạo ra 62mg 4-[3-(1-benzyl-2-bromo-etyl)-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 2: Hỗn hợp gồm 4-[3-(1-benzyl-2-bromo-etyl)-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (62mg, 0,1222mmol) và sulfanylnatri hydrat (45,7mg, 5,0 đương lượng, 0,6110mmol) trong DMF (3ml) được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không, cặn được phân tách giữa NaHCO₃ bão hòa và MeTHF. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô. Cặn được tinh chế trên cột chứa 4g SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 7% MeOH) tạo ra 40mg hợp chất có công thức I-16. Sản phẩm triệt quang được phân giải theo phương pháp sắc ký SFC trên cột không đối xứng.

Việc đóng vòng nội phân tử đối với các dẫn xuất bromoetyl bằng amin bậc hai cũng đủ điều kiện để trở thành quy trình điều chế các chất tương tự bằng amin bậc ba trong hợp chất ba vòng.

4-(3-benzyl-5-etyl-4,5-đihydro-3H-1,1,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin triệt quang (có công thức I-17)

Hỗn hợp gồm 4-[3-(1-benzyl-2-bromo-etyl)-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (47mg, 0,093mmol) và EtNH₂ (0,12ml, 1,86mmol) trong THF được đun nóng trong lọ kín ở 75°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được tinh chế trên cột chứa 4g SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 28mg 4-(3-benzyl-5-etyl-4,5-đihydro-3H-1,1,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin triệt quang ở dạng bột màu vàng. MS: m/z 452. Sản phẩm triệt quang được phân giải theo phương pháp sắc ký SFC không đối xứng.

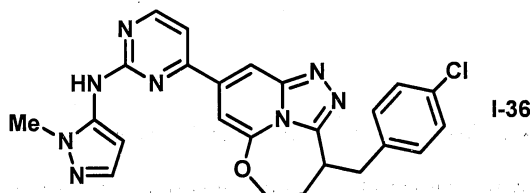
(S)-4-(3-benzyl-5-etyl-4,5-đihydro-3H-1,1,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (11mg) ((S) I-17): ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,31 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,87 (dq, *J* = 10,6, 5,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58

– 3,30 (m, 5H), 2,93 (dd, $J = 13,9, 9,1$ Hz, 1H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS: m/z 452.

(R)-4-(3-benzyl-5-etyl-4,5-đihydro-3H-1,1,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (11mg) ((R) I-17): ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 4H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,87 (dq, $J = 10,8, 5,7$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58 – 3,30 (m, 5H), 2,93 (dd, $J = 13,9, 9,1$ Hz, 1H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS: m/z 452.

Ví dụ 5

4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-36)



Dung dịch chứa O⁴-*tert*-butyl O¹-metyl 2-[(4-clophenyl)metyl]butandioat (330mg, 1,055mmol) trong DCM (4,0ml) và TFA (2,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được pha loãng trong nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không. 3-[(4-clophenyl)metyl]-4-metoxo-4-oxo-butanoic thô được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước 2: BH₃·SMe₂ (1400mg, 1,6ml, 3,165mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-[(4-clophenyl)metyl]-4-metoxo-4-oxo-butanoic (270mg, 1,0519mmol) trong THF (9,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không tạo ra metyl 2-[(4-clophenyl)metyl]-4-hydroxy-butanoat. Sản phẩm thô được dùng có tinh chế tiếp.

Bước 3: Dung dịch chứa methyl 2-[(4-clophenyl)metyl]-4-hydroxy-butanoat (256mg, 1,0548mmol), *tert*-butylđimetylclosilan (655,7mg, 4,220mmol) và imidazol (574,6mg, 0,558ml, 8,440mmol) trong DMF (5,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Dùng hỗn hợp phản ứng này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan (sản phẩm được rửa giải bằng 10% EtOAc).

Bước 4: $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (86mg, 2,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 4-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-2-[(4-clophenyl)metyl]butanoat (376mg, 1,053mmol) trong THF (4,0ml) và nước (4,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được dùng cô tinh chế tiếp.

Bước 5: 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (250mg, 0,8325mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(*tert*-butylđimetyl-silanyloxy)-2-(4-clo-benzyl)-butyric (1,2 đương lượng, 313,5mg, 0,9990mmol), HATU (1,2 đương lượng, 387,6mg, 0,9990mmol) và DIPEA (2 đương lượng, 215,2mg, 0,290ml, 1,665mmol) trong DMF (3ml). Hỗn hợp màu sẫm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Dùng hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch NaHCO_3 1N, pha loãng bằng nhiều nước và chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trên xelit trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 (cột ISCO, 12g) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 5% MeOH) tạo ra 283mg 4-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-N'-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-2-pyridyl]butanhydrazit ở dạng rắn màu vàng.

Bước 6: DIPEA (372,1mg, 0,501ml, 2,850mmol) và $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Cl}_2$ (323,0mg, 0,9501mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-N'-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-2-pyridyl]butanhydrazit (198mg, 0,3167mmol) trong MeCN (12,0ml). Hỗn hợp

phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dùng hỗn hợp phản ứng này bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (sản phẩm được rửa giải bằng 5% MeOH).

Bước 7: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (123,6mg, 0,1102ml, 0,8709mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-[3-[3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-1-[(4-clophenyl)metyl]propyl]-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (110mg, 0,1812mmol) trong DCM (10,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sản phẩm thô được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (sản phẩm được rửa giải bằng 10% MeOH).

Bước 8: NaH (34,08mg, 0,8521mmol, dịch phân tán dầu khoáng 60%) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4-clophenyl)-3-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)-amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]butan-1-ol (70mg, 0,1420mmol) trong THF (15,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, sau đó được làm nóng đến 60°C trong thời gian 1 giờ. Dùng hỗn hợp phản ứng này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (sản phẩm được rửa giải bằng 5% MeOH) và cuối cùng được phân giải bằng SFC không đối xứng.

(S) I-36: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9,58 – 9,47 (s, 1H), 8,63 – 8,53 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,29 – 8,19 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,69 – 7,59 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 7,07 – 6,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,34 – 6,23 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,67 – 4,56 (ddd, $J = 12,2, 6,6, 4,0$ Hz, 1H), 4,53 – 4,39 (ddd, $J = 12,1, 7,9, 3,9$ Hz, 1H), 3,95 – 3,80 (tt, $J = 9,9, 5,3$ Hz, 1H), 3,74 – 3,67 (s, 3H), 3,66 – 3,57 (dd, $J = 13,7, 5,2$ Hz, 1H), 3,19 – 3,07 (dd, $J = 13,8, 8,9$ Hz, 1H), 2,28 – 2,14 (dt, $J = 15,6, 5,3$ Hz, 1H), 2,12 – 1,95 (ddd, $J = 18,9, 9,4, 4,3$ Hz, 1H).

(R) I-36: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9,59 – 9,46 (s, 1H), 8,62 – 8,54 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,28 – 8,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,67 – 7,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,43

– 7,26 (m, 5H), 7,05 – 6,96 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,33 – 6,20 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,67 – 4,56 (ddd, $J = 12,4, 6,7, 4,0$ Hz, 1H), 4,52 – 4,41 (ddd, $J = 12,0, 7,8, 3,8$ Hz, 1H), 3,95 – 3,81 (tt, $J = 9,7, 5,3$ Hz, 1H), 3,75 – 3,67 (s, 3H), 3,66 – 3,57 (dd, $J = 13,8, 5,3$ Hz, 1H), 3,17 – 3,08 (dd, $J = 13,8, 8,9$ Hz, 1H), 2,28 – 2,14 (m, 1H), 2,13 – 1,95 (m, 1H).

4-(9-(4-flobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,1,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-58) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là O⁴-*tert*-butyl O¹-metyl 2-[(4-clophenyl)metyl]butandioat được thay bằng O⁴-*tert*-butyl O¹-metyl 2-[(4-flophenyl)metyl]butandioat.

4-(9-(3-flo-4-metoxymetyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,1,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-59) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là O⁴-*tert*-butyl O¹-metyl 2-[(4-clophenyl)metyl]butandioat được thay bằng O⁴-*tert*-butyl O¹-metyl 2-[(3-flo-4-metoxymetyl)-phenyl)metyl]butandioat.

4-(9-((benzyloxy)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (I-29) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là O⁴-*tert*-butyl O¹-metyl 2-[(4-clophenyl)metyl]butandioat được thay bằng axit 2-benzyloxymetyl-4-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-butyric.

4-(9-(2-clobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-30) có thể được điều chế theo cách tương tự chỉ khác ở bước 5 là 4-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(4-clo-benzyl)-butyric được thay bằng axit 4-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(2-clo-benzyl)-butyric và (6'-flo-2'-hydrazino-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin thay cho [4-(2-flo-6-hydrazino-pyridin-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-(3,3,3-triflopropyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-102) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 thì axit 2-(*tert*-butyl-

dimetyl-silanyloxymetyl)-5,5,5-triflo-pentanoic thay cho 4-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(4-clo-benzyl)-butyric.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-propyl-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)pyriđin-2-amin (có công thức I-103) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 thì axit 2-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxymetyl)-pentanoic thay cho 4-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(4-clo-benzyl)-butyric và (6'-flo-2'-hydro-4,4'-bipyriđinyl-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin thay cho [4-(2-flo-6-hydro-pyriđin-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin.

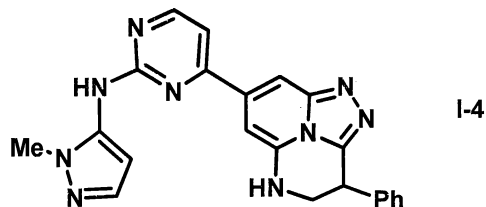
N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-propyl-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-104) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 thì axit 2-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxymetyl)-pentanoic thay cho 4-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(4-clo-benzyl)-butyric.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-(2,2,2-trifloetyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-106) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 thì axit 2-[2-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-etyl]-4,4,4-triflo-butyric thay cho axit 4-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(4-clo-benzyl)-butyric.

4-(9-isobutyl-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-107) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 5 thì axit 2-[2-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-etyl]-4-metyl-pentanoic thay cho 4-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(4-clo-benzyl)-butyric.

Ví dụ 6

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-phenyl-4,5-đihydro-3H-1,1,2a¹,5-tetraaza-axenaphtylen-7-yl)pyriđin-2-amin (có công thức I-4)



Bước 1: DIPEA (111,7mg, 0,150ml, 0,8553mmol), axit 3-*tert*-butoxycarbonylamino-2-phenyl propionic (151mg, 0,5560mmol) và HATU (234,7mg, 0,5987mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2-*flu*-6-hyđrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpirazol-3-yl)pyridin-2-amin (Ví dụ tham chiếu 1, 128mg, 0,4277mmol) trong DMF (6,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 rửa giải bằng gradien MeON/DCM (sản phẩm được rửa giải bằng 10% MeOH) tạo ra 203mg *tert*-butyl N-[3-[2-[6-*flu*-4-[2-[(2-metylpirazol-3-yl)amino]-4-pyridyl]-2-pyridyl]hyđrazino]-3-oxo-2-phenylpropyl]carbamat.

Bước 2: DEAD (114,1mg, 0,10ml, 0,5571mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl N-[3-[2-[6-*flu*-4-[2-[(2-metylpirazol-3-yl)amino]-4-pyridyl]-2-pyridyl]hyđrazino]-3-oxo-2-phenyl-propyl]carbamat (203mg, 0,3714mmol), Ph_3P (147,6mg, 0,5571mmol) và TMSN_3 (45,04mg, 0,0521ml, 0,3714mmol) trong THF (3,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 15 phút, sau đó được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng SiO_2 rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (được rửa giải bằng 7% MeOH) tạo ra 87mg *tert*-butyl N-[2-[5-*flu*-7-[2-[(2-metylpirazol-3-yl)amino]-4-pyridyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl]-2-phenyl-etyl]carbamat.

Bước 3: TFA (0,3ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl N-[2-[5-*flu*-7-[2-[(2-metylpirazol-3-yl)amino]-4-pyridyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-yl]-2-phenyl-etyl]carbamat (86mg, 0,1627mmol) trong DCM (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và rửa bằng ete. Sản phẩm thô được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Dung dịch chứa 4-[3-(2-amino-1-phenyl-etyl)-5-*flu*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl]-N-(2-metylpirazol-3-yl)pyridin-2-amin (70mg, 0,1634mmol) trong pyridin (6,0ml) được đun nóng ở 100°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp

phản ứng này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo và hỗn hợp triet quang được phân giải theo phương pháp sắc ký không đối xứng.

Đỉnh 1 (S) I-4: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 – 8,85 (s, 1H), 8,23 – 8,18 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,96 – 7,89 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 6H), 7,15 – 7,10 (dd, $J = 5,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,04 – 6,99 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,30 – 6,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,16 – 6,11 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 4,87 – 4,79 (dd, $J = 6,6, 5,0$ Hz, 1H), 3,85 – 3,77 (ddd, $J = 11,8, 5,0, 2,2$ Hz, 1H), 3,73 – 3,67 (s, 3H), 3,60 – 3,52 (ddd, $J = 12,0, 6,7, 2,0$ Hz, 1H).

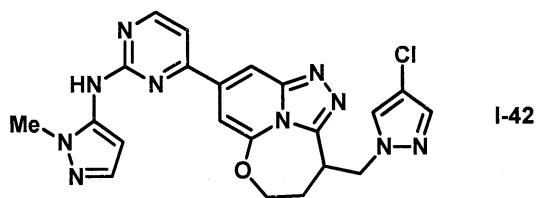
Đỉnh 2 (R) I-4: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 – 8,86 (s, 1H), 8,22 – 8,18 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,95 – 7,89 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 6H), 7,14 – 7,11 (dd, $J = 5,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,04 – 7,00 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,29 – 6,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,15 – 6,11 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 4,86 – 4,80 (dd, $J = 6,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,85 – 3,78 (ddd, $J = 12,0, 5,0, 2,3$ Hz, 1H), 3,73 – 3,67 (s, 3H), 3,60 – 3,52 (ddd, $J = 12,0, 6,7, 2,0$ Hz, 1H).

4-(3-benzyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-7) axit 3-*tert*-butoxycarbonylamino-2-phenyl propionic có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 3-*tert*-butoxycarbonylamino-2-phenyl propionic được thay bằng axit α -[[[(1,1-đimetyloxy)carbonyl]amino]metyl]-benzyl-3-propanoic (CASRN 26250-90-8).

4-(3-(4-clobenzyl)-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-8) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 3-*tert*-butoxycarbonylamino-2-phenyl propionic được thay bằng axit 2-(Boc-aminometyl)-3-(4-clophenyl)-propanoic (CASRN 626220-65-3)

Ví dụ 7

4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-42)



Bước 1 (Sơ đồ F): Hỗn hợp gồm 4-clopyrazol (2,66g, 24,6mmol), 3-metylenđihydro-2(3H)-furanon (2,16g, 22mmol) và 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (335mg, 2,2mmol) trong MeCN (30ml) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Cặn được phân tách giữa ete và dung dịch nước axit xitric 1%. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong chân không tạo ra 4,9g 3-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)đihydrofuran-2(3H)-on thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: m/z 201.

Bước 2: Hỗn hợp gồm 3-[(4-clopyrazol-1-yl)metyl]tetrahydrofuran-2-on (4,9g, 22mmol) và dung dịch nước LiOH (1,0M, 44ml, 44mmol) trong THF (10ml) được khuấy trong lọ kín ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, trung hòa bằng dung dịch nước HCl 4N (11ml, 44mmol), được điều chỉnh đến độ pH=4 và cô đến khô trong chân không cao tạo ra hỗn hợp gồm axit 2-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-4-hydroxybutanoic và lithi clorua mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS: m/z 219.

Bước 3: *tert*-butyl-clo-đimetyl-silan (11,61g, 77mmol) trong DCM (20ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp thô gồm axit 2-[(4-clopyrazol-1-yl)metyl]-4-hydroxy-butanoic và LiCl thu được từ bước 2, tiếp theo là imidazol (13,480g, 198mmol) trong DMF (30ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 36 giờ, sau đó được cô trong chân không. Cặn được phân tách giữa hỗn hợp EtOAc/Et₂O và nước. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước axit xitric 1%, nước, nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong chân không tạo ra axit 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)butanoic ở dạng cặn dạng dầu (5,01g, 68%) mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS: m/z 333.

Bước 4: HATU (2,52g, 6,49mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 4-[(*tert*-butyl(đimetyl)silyl)oxy]-2-[(4-clopyrazol-1-yl)metyl]butanoic (2,0g,

5,41mmol), [4-(2-hyđrazino-pyridin-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (1,52g, 5,41mmol) và TEA (1,13ml, 8,11mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút, cô trong chân không và cặn được phân tách giữa EtOAc và nước. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước NaHCO₃, dung dịch nước axit xitric 1%, nước, nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế trên cột chứa 40g SiO₂ rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan (0% đến 70% EtOAc) tạo ra 2,457g (74%) 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-N'-(6-flo-2'-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)-[4,4'-bipyridin]-2(1H)-yliden)butanhyđrazit.

MS: m/z 614

Bước 5: Ph₃P·Br₂ (5,07g, 12mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp gồm 4-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-2-[(4-clopyrazol-1-yl)metyl]-n-[(z)-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]-4-pyridyl]-1h-pyridin-2-yliden]amino]butanamit (2457mg, 4mmol) và DIPEA (5,60ml, 32mmol) trong MeCN (20ml) trong khí quyển trơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Nước (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên và sau khi khuấy trong thời gian 20 phút hỗn hợp này được cô trong chân không. Cặn được phân tách giữa nước và EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước axit xitric 1%, nước, nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong chân không tạo ra hỗn hợp gồm 4-(3-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin và triphenylphosphin oxit mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tách. MS: m/z 596.

Bước 6 và bước 7: TBAF trong THF (1M, 10ml, 10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(3-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (4,0mmol) trong THF (30ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 3 giờ, được cô và cặn được phân tách giữa MeTHF và nước. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa 3 lần bằng nước, nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế trên cột 80g SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 1,40g (76%) 4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-

yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin triệt quang (có công thức I-42) ở dạng bột màu vàng. MS: m/z 462. Sản phẩm triệt quang được phân giải theo phương pháp sắc ký SFC không đối xứng.

(*R*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin ((*R*) I-42): 35mg. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 13,8, 5,4 Hz, 1H), 4,69 – 4,58 (m, 2H), 4,50 (ddd, *J* = 12,0, 8,0, 3,5 Hz, 1H), 4,12 (tt, *J* = 8,4, 5,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,25 – 2,03 (m, 2H). MS: m/z 463.

(*S*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin ((*S*) I-42): 39 mg. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 13,8, 5,4 Hz, 1H), 4,69 – 4,56 (m, 2H), 4,50 (ddd, *J* = 12,1, 8,0, 3,5 Hz, 1H), 4,12 (tt, *J* = 8,3, 5,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,24 – 2,02 (m, 2H). MS: m/z 463.

(*R*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin ((*R*) I-47) có thể được điều chế theo cách tương tự chỉ khác ở bước 4 là [4-(2-hydrazino-pyridin-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin được thay bằng (2'-hydrazino-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin. Hỗn hợp triệt quang có thể được phân giải theo phương pháp sắc ký SFC không đối xứng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 13,8, 5,3 Hz, 1H), 4,63 (ddt, *J* = 9,6, 8,3, 4,1 Hz, 2H), 4,50 (ddd, *J* = 12,1, 8,1, 3,5 Hz, 1H), 4,11 (tt, *J* = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,24 – 2,03 (m, 2H); MS: m/z 462.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-73) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 4-triflometylpyrazol được sử dụng thay cho 4-clopyrazol tạo ra chất triết quang có công thức I-73 mà được phân giải theo phương pháp sắc ký trên nền không đối xứng.

(*S*)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin ((*S*) I-73). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,4Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,01 (dd, *J* = 13,8, 5,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,60 (m, 2H), 4,51 (ddd, *J* = 12,0, 7,8, 3,8 Hz, 1H), 4,18 (tt, *J* = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,26 – 2,08 (m, 2H). MS: m/z 497.

(*R*)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyridin-2-amin ((*R*) I-73). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,4Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,01 (dd, *J* = 13,8, 5,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,60 (m, 2H), 4,51 (ddd, *J* = 12,1, 7,8, 3,8 Hz, 1H), 4,19 (tt, *J* = 8,5, 5,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,25 – 2,08 (m, 2H). MS: m/z 497.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-89) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 4-triflometylpyrazol được sử dụng thay cho 4-clopyrazol và ở bước 4 4-(2-flo-6-hydro-4-pyridyl-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin được sử dụng thay cho 4-(2-flo-6-hydro-4-pyridinylpyridin-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin.

(*R*)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyridin-2-amin ((*R*) I-89) ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,01 (dd, *J* = 13,8, 5,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,60 (m, 2H), 4,52 (ddd, *J* = 12,1,

7,9, 3,8 Hz, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,28 – 2,04 (m, 2H). MS: m/z 496.

(*S*)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyridin-2-amin ((*S*) I-89) ¹H NMR (400MHz, DMSO *d*₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,01 (dd, *J* = 13,8, 5,5 Hz, 1H), 4,78 – 4,59 (m, 2H), 4,52 (ddd, *J* = 12,1, 7,9, 3,8 Hz, 1H), 4,17 (tt, *J* = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,28-205 (m, 2H). MS: m/z 496.

4-(9-((4-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-56) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 4-xyclopropyl-pyrazol được sử dụng thay cho 4-clopyrazol tạo ra chất triết quang có công thức I-56 mà được phân giải theo phương pháp sắc ký trên nền không đối xứng.

(*R*)-4-(9-((4-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin ((*R*) I-56) ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,85 (dd, *J* = 13,8, 4,9 Hz, 1H), 4,68 – 4,41 (m, 3H), 4,07 (tt, *J* = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,22 – 1,96 (m, 2H), 1,66 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 0,86 – 0,71 (m, 2H), 0,50– 0,36 (m, 2H). MS: m/z 496 MS: m/z 469.

(*S*)-4-(9-((4-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin ((*S*) I-56) ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,85 (dd, *J* = 13,8, 4,9 Hz, 1H), 4,68 – 4,41 (m, 3H), 4,07 (tt, *J* = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,22 – 1,96 (m, 2H), 1,66 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 0,86 – 0,71 (m, 2H), 0,50– 0,36 (m, 2H). MS: m/z 469.

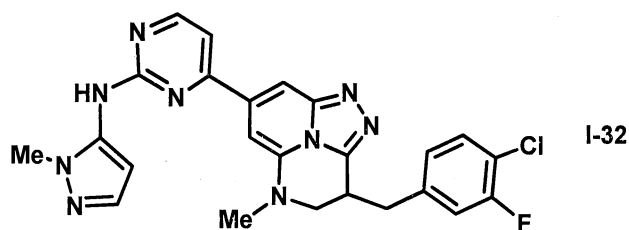
N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-8,9-đi-hydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-92) có thể được điều chế theo cách tương tự chỉ khác ở bước 4 là axit 4-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-2-[(4-clopyrazol-1-yl)metyl]butanoic được thay bằng axit 4-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(3-metyl-isoxazol-5-ylmetyl)-butyric.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((3-metyl-isoxazol-5-yl)metyl)-8,9-đi-hydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-93) có thể được điều chế theo cách tương tự chỉ khác ở bước 4 là axit 4-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-2-[(4-clopyrazol-1-yl)metyl]butanoic được thay bằng axit 4-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(3-metyl-isoxazol-5-ylmetyl)-butyric.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-metyl-thiazol-2-yl)metyl)-8,9-đi-hydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-109) có thể được điều chế theo cách tương tự chỉ khác ở bước 4 là axit 4-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-2-[(4-clopyrazol-1-yl)metyl]butanoic được thay bằng axit 4-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-2-(4-metyl-thiazol-2-ylmetyl)-butyric.

Ví dụ 8

4-(3-(4-clo-3-flobenzyl)-5-metyl-4,5-đi-hydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-32)



Bước 1: MeI (10 đương lượng, 1,146g, 0,5030ml, 8,077mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-[(*tert*-butoxycarbonylamino)metyl]-3-(4-clo-3-flo-phenyl)propanoic (268mg, 0,8077mmol) trong THF (6ml) đã được làm nguội trong bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng phần NaH (4 đương lượng, 129,2mg, 3,231mmol, dịch phân tán dầu khoáng 60%) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dùng hỗn hợp phản ứng này bằng NaHCO₃ bão hòa, pha loãng bằng nước (10ml) và rửa bằng EtOAc. Lọc nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N, chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Các chiết phẩm kết hợp được làm

khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước 2: HATU (1,5 đương lượng, 193,8mg, 0,4995mmol) và 4-(2-flu-6-hyđrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (100mg, 0,3330mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-[[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]metyl]-3-(4-clo-3-flo-phenyl)propanoic (1,3 đương lượng, 149,7mg, 0,4329mmol) trong DMF (2ml), tiếp theo là DIPEA (2 đương lượng, 86,08mg, 0,116ml, 0,6660mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc (2 x 15ml), làm khô (Na_2SO_4), lọc, cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 (cột ISCO, 12g) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 5% MeOH) tạo ra 194mg *tert*-butyl N-[2-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-3-[2-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-2-pyridyl]hyđrazino]-3-oxo-propyl]-N-metyl-carbamat ở dạng rắn màu vàng mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Ph_3Br_2 (3 đương lượng, 390,9mg, 0,9075mmol), tiếp theo là DIPEA (5 đương lượng, 0,264ml, 1,512mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl N-[2-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-3-[2-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-2-pyridyl]hyđrazino]-3-oxo-propyl]-N-metyl-carbamat (190mg, 0,3025mmol) trong THF (5ml) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 70°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Các chiết phẩm EtOAc kết hợp được rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5%, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 (cột ISCO, 12g) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 5% MeOH) tạo ra 200mg *tert*-butyl N-[3-(4-clo-3-flo-phenyl)-2-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]propyl]-N-metyl-carbamat ở dạng dầu màu vàng.

Bước 4: TFA (0,8ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl N-[3-(4-clo-3-flo-phenyl)-2-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]propyl]-N-metyl-carbamat (200mg, 200mg, 0,3278mmol) trong DCM (3ml) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước 5: Dung dịch chứa 4-[3-[1-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-2-(metylamino)etyl]-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (170mg, 0,3334mmol) trong pyridin (4ml) được đun nóng ở 100°C trong thời gian 1 giờ, được làm nguội và cô trong chân không tạo ra hợp chất có công thức I-32. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp rHPLC và được phân giải trên cột SFC không đối xứng.

4-(3-benzyl-5-metyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-9) có thể được điều chế theo cách tương tự chỉ khác là bước 1 được bỏ qua và ở bước 2 axit 2-[[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]metyl]-3-(4-clo-3-flo-phenyl)propanoic được thay bằng N-Boc-N-metyl-phenylalanin (CASRN 64623-83-8).

4-(3-(4-clobenzyl)-5-metyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-13) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 2-[[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]metyl]-3-(4-clo-3-flo-phenyl)propanoic được thay bằng axit 2-[[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]metyl]-3-(4-clo-phenyl)propanoic.

Đỉnh 1 (*R*) I-13 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 – 8,82 (s, 1H), 8,23 – 8,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 5H), 7,27 – 7,23 (s, 1H), 7,19 – 7,14 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 7,12 – 7,07 (s, 1H), 6,31 – 6,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,14 – 6,07 (s, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 1H), 3,73 – 3,66 (s, 3H), 3,51 – 3,44 (dd, J = 11,9, 5,1 Hz, 1H), 3,43 – 3,33 (dd, J = 13,8, 5,6 Hz, 1H), 3,11 – 3,04 (s, 3H), 3,02 – 2,93 (dd, J = 13,9, 8,6 Hz, 1H).

Đỉnh 2 (*S*) I-13 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 – 8,82 (s, 1H), 8,23 – 8,16 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 5H), 7,28 – 7,23 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (dd, J = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,30 – 6,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,14 – 6,06 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,93 – 3,83 (tt, J = 7,6, 5,5 Hz, 1H), 3,72 – 3,67 (s, 3H), 3,51 – 3,44 (dd, J = 11,9, 5,1 Hz, 1H), 3,42 – 3,35 (dd, J = 13,9, 5,6 Hz, 1H), 3,10 – 3,03 (s, 3H), 3,02 – 2,93 (dd, J = 13,9, 8,6 Hz, 1H).

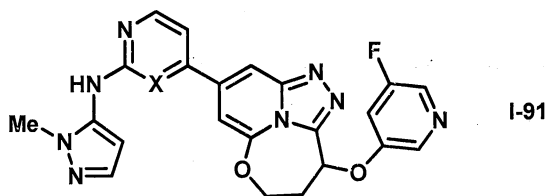
4-(3-(4-metoxymethyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-18) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 2-[[*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino]methyl]-3-(4-clo-3-flo-phenyl)propanoic được thay bằng axit 2-[[*tert*-butoxy carbonyl(methyl)amino]methyl]-3-(4-metoxymethyl-phenyl)propanoic và ở bước 2 thì 4-(2-flo-6-hydro-4-pyridyl)-N-(2-methylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin được thay bằng (2'-hydro-4,4']bipyridinyl-2-yl)-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin.

4-(3-isobutyl-5-methyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-20) có thể được điều chế theo cách tương tự chỉ khác là bước 1 được bỏ qua và ở bước 2 axit 2-[[*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino]methyl]-3-(4-clo-3-flo-phenyl)propanoic được thay bằng N-Boc-N-methyl leuxin (CASRN 13734-32-2).

4-(3-(4-flobenzyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-42pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-31)) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 2-[[*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino]methyl]-3-(4-clo-3-flo-phenyl)propanoic được thay bằng axit 2-[[*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino]methyl]-3-(4-flo-phenyl)propanoic.

Ví dụ 9

4-(9-((5-flopyridin-3-yl)oxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-91)



(Sơ đồ G) Bước 1: K₂CO₃ (1,25 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-flopyridin-3-ol (1,02g, 9,00mmol) trong DMF (30ml) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. α-bromo-γ-lacton (1,35g, 1350mg, 0,775ml, 8,18mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong cuối tuần. Dung dịch này được pha loãng bằng nước (100ml), chiết bằng EtOAc (3 x 80ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄), lọc, và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp

sắc ký SiO₂ trên cột chứa 40g ISCO rửa giải bằng gradien EtOAc/DCM (0% đến 20% EtOAc) tạo ra 0,795g 3-[(5-flo-3-pyridyl)oxy]tetrahydrofuran-2-on ở dạng rắn màu trắng.

Bước 2: LiOH 1M (1,2 đương lượng, 4,84ml, 4,8387mmol, 1,00M) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[(5-flo-3-pyridyl)oxy]tetrahydrofuran-2-on (795mg, 4,0323mmol) trong MeOH (12ml) và THF (4ml) và dung dịch này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được cô trong chân không, pha loãng bằng nước, axit hóa bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Muối được bổ sung vào pha nước và dung dịch nước muối được chiết bằng 10% MeOH/EtOAc (2 x 30ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô tạo ra 0,47g axit 2-[(5-flo-3-pyridyl)oxy]-4-hydroxy-butanoic ở dạng rắn màu trắng đục.

Bước 3. *Tert*-butylclodimetylsilan (3 đương lượng, 1000mg, 6,6mmol) và imidazol trong H₂O (5 đương lượng, 760mg, 11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-[(5-flo-3-pyridyl)oxy]-4-hydroxy-butanoic (0,47g, 470mg, 2,2mmol) trong DMF (8ml,) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không tạo ra 1,04g axit 4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-[(5-clo-3-pyridyl)oxy]butanoic ở dạng siro trong được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: HATU (1,5 đương lượng, 969,0mg, 2,498mmol), 4-(2-flo-6-hydrazin-o-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (500mg, 1,665mmol) và DIPEA (2 đương lượng, 0,581ml, 3,330mmol) được bổ sung theo trình tự đó vào dung dịch chứa axit 4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-[(5-clo-3-pyridyl)oxy]butanoic (1,5 đương lượng, 863,9mg, 2,498mmol) trong DMF (10ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột 24g ISCO SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 5% MeOH) tạo ra 637mg 4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-N'-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-2-pyridyl]-2-[(5-flo-3-pyridyl)oxy]butanhydrazit ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Bước 5: $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Br}_2$ (3 đương lượng, 937,9mg, 2,178mmol) và DIPEA (4 đương lượng, 0,506ml, 2,903mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-[*tert*-butyl-(đimetyl)silyl]oxy-N'-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-2-pyridyl]-2-[(5-flo-3-pyridyl)oxy]butanhydrazit (444mg, 0,7258mmol) trong MeCN (12ml). Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng dung dịch axit xitric 5%, làm khô (Na_2SO_4), lọc, cô trên xelit và tinh chế trên cột 24g ISCO SiO_2 rửa giải bằng gradien MeOH/DCM tạo ra 311mg 3-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-3-[(5-flo-3-pyridyl)oxy]propan-1-ol ở dạng rắn màu vàng.

Bước 6: $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (6 đương lượng, 444,6mg, 0,3963ml, 3,133mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 4-[3-[3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-1-[(5-flo-3-pyridyl)oxy]propyl]-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (310mg, 0,5221mmol) trong DCM (10ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, tách pha, và dung dịch nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô, lọc, cô trong chân không tạo ra 198mg 3-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-3-[(5-flo-3-pyridyl)oxy]propan-1-ol ở dạng rắn màu vàng.

Bước 7: NaH (8 đương lượng, 132,2mg, 3,304mmol, dịch phân tán dầu khoảng 60%) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-3-[(5-flo-3-pyridyl)oxy]propan-1-ol (198mg, 0,4130mmol) trong THF (20ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó được đun nóng ở 65°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung tiếp hai đương lượng NaH vào và đun nóng ở 70°C trong thời gian 1 giờ dẫn đến hoàn thành việc chuyển hóa. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng vài giọt nước, cô trên xelit và tinh chế trên cột 12g ISCO rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 68mg chất rắn màu vàng mà được phân giải trên cột SFC không đối xứng tạo ra 26,8mg (*S*) I-91 và 25,6mg (*R*) I-91.

(S) I-91: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,56 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,34 – 8,21 (m, 3H), 7,76 (dt, $J = 11,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,50 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,88 (ddd, $J = 12,6, 6,9, 3,8$ Hz, 1H), 4,65 (ddd, $J = 12,6, 6,9, 3,7$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (qdt, $J = 11,6, 7,1, 4,1$ Hz, 2H); MS: m/z 459.

(R) I-91: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,35 – 8,21 (m, 3H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,51 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,88 (ddd, $J = 12,3, 6,9, 3,8$ Hz, 1H), 4,65 (ddd, $J = 12,6, 7,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (dddd, $J = 22,4, 18,3, 9,0, 4,9$ Hz, 2H); MS: m/z 459.

4-(9-(4-flophenoxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-66) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 5-flopyridin-3-ol được thay bằng 4-flo-phenol.

4-(9-((5-clopyridin-3-yl)oxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,1,2a¹-triazabeno[cd]-azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-77) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 5-flopyridin-3-ol được thay bằng 3-clo-5-hydroxypyridin.

(S) I-77 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,56 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,38 – 8,24 (m, 3H), 7,94 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,88 (ddd, $J = 12,6, 7,1, 3,7$ Hz, 1H), 4,65 (ddd, $J = 12,6, 7,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (dttd, $J = 19,6, 11,6, 7,3, 3,9$ Hz, 2H); MS: m/z 475.

(R) I-77 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,56 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,38 – 8,24 (m, 3H), 7,94 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,88 (ddd, $J = 12,7, 7,1, 3,9$ Hz, 1H), 4,65 (ddd, $J = 12,7, 7,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,77 (qdt, $J = 15,8, 7,9, 4,1$ Hz, 2H); MS: m/z 475.

4-(9-((5-clopyridin-3-yl)oxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,1,2a¹-triazabeno[cd]-azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin (có công thức I-78) có thể

được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 5-flopyridin-3-ol được thay bằng 3-clo-5-hydroxypyridin, và ở bước 4, và (6'-flo-2'-hydrazino-[4,4']bipyridinyl-2-yl)-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin thay cho 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin.

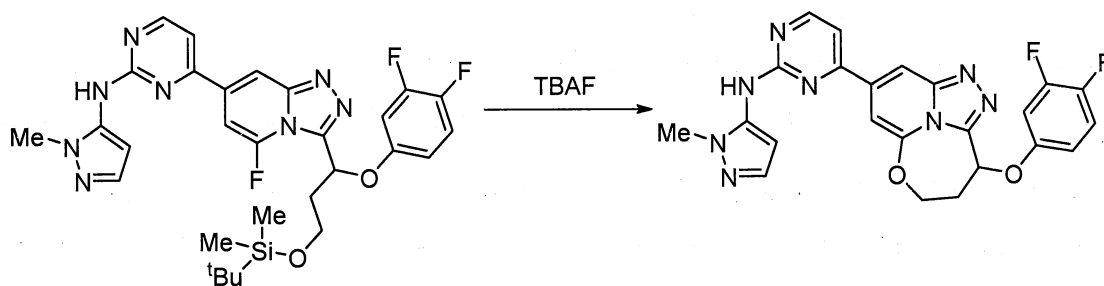
4-(9-(4-flophenoxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-108) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 5-flopyridin-3-ol được thay bằng 4-flophenol.

4-(9-(3-flophenoxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 5-flopyridin-3-ol được thay bằng 3-flophenol.

(S)-4-(9-(3-flophenoxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 2H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,85 (ddd, J = 12,6, 6,7, 4,2 Hz, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,7, 6,9, 3,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,74 (tdd, J = 15,3, 7,8, 4,1 Hz, 2H); MS: m/z 458.

(R)-4-(9-(3-flophenoxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 2H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,85 (ddd, J = 12,6, 6,7, 4,1 Hz, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,5, 7,0, 4,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,74 (dqt, J = 15,0, 7,4, 3,6 Hz, 2H); MS: m/z 458.

4-(3-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1-(3,4-diflophenoxy)propyl)-5-flo-[1,2,-4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 5-flopyridin-3-ol được thay bằng 3,4-diflophenol và ở bước cuối cùng việc khử silyl hóa được hoàn tất bằng tetrabutylamoni florua (TBAF) mà dẫn đến việc đóng vòng rượu một cách tự phát.



Bước 6 khác: Tetrabutylamoni florua trong THF (1,0M, 1,0ml, 1,02mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 4-[3-[3-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-1-(3,4-điflophenoxy)propyl]-5-flu-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (250mg, 0,40mmol) trong THF (4ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc (3 x 30ml), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 (cột 12g ISCO) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 60mg (31%) 4-(3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(3,4-điflophenoxy)propyl)-5-flu-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin ở dạng rắn màu nâu nhạt.

(*S*)-4-(9-(3,4-điflophenoxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (24,5mg): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,95 (dtd, J = 8,8, 3,4, 1,7 Hz, 1H), 6,36 – 6,27 (m, 2H), 4,85 (ddd, J = 12,6, 6,8, 4,1 Hz, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,5, 6,9, 3,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,74 (dddd, J = 15,7, 13,4, 7,7, 4,3 Hz, 2H); MS: m/z 476.

(*R*)-4-(9-(3,4-điflophenoxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (24,0mg): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,95 (dtd, J = 8,8, 3,3, 1,7 Hz, 1H), 6,36 – 6,27 (m, 2H), 4,85 (ddd, J = 12,4, 6,7, 4,1 Hz, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,5, 6,8, 3,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 – 3,25 (m, 1H), 2,81 – 2,65 (m, 2H); MS: m/z 476.

4-(9-(3,4-điflophenoxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin có thể được điều chế theo cách tương tự chỉ khác ở bước 4 là 4-(2-flo-6-hyđrazinylpyridin-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin được thay bằng 2'-flo-6'-hyđrazinyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[4,4'-bipyridin]-2-amin. Sản phẩm triệt quang được tinh chế bằng sắc ký SFC trên cột không đối xứng.

(S)-4-(9-(3,4-điflophenoxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]-azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,15 (m, 4H), 7,11 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 6,95 (dtd, J = 9,2, 3,4, 1,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,36 – 6,26 (m, 2H), 4,85 (ddd, J = 12,5, 6,7, 4,2 Hz, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,5, 6,8, 4,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,73 (ddd, J = 11,5, 7,3, 4,2 Hz, 2H); MS: m/z 475.

(R)-4-(9-(3,4-điflophenoxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]-azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 1H), 6,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,36 – 6,26 (m, 2H), 4,85 (ddd, J = 12,5, 6,7, 4,2 Hz, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,5, 6,8, 4,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,39 – 3,24 (m, 2H), 2,81 – 2,65 (m, 2H); MS: m/z 475.

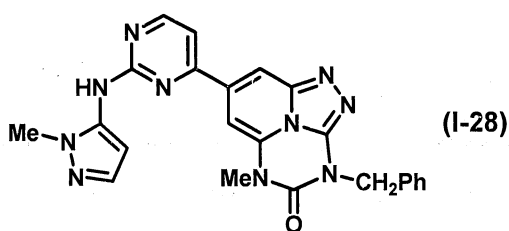
(S)-4-(9-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 5-flopyridin-3-ol được thay bằng 1-metyl-1H-pyrazol-4-ol.

(S)-4-(9-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,81 (ddd, J = 12,5, 6,5, 4,2 Hz, 1H), 4,60 (ddd, J = 12,5, 7,1, 4,1 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 2,77 – 2,61 (m, 2H); MS: m/z 444.

(*R*)-4-(9-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,81 (ddd, J = 12,5, 6,6, 4,3 Hz, 1H), 4,60 (ddd, J = 12,5, 7,1, 4,1 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 2,79 – 2,58 (m, 2H); MS: m/z 444.

Ví dụ 10

3-benzyl-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaaxenaphylen-4(5H)-on (có công thức I-28)



(Sơ đồ E) Bước 1: Benzyl isoxyanat (0,0268ml, 1,00 đương lượng, 1,665mmol) được bổ sung thành hai phần vào dung dịch chứa 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazon (500mg, 1,665mmol) trong DMF (12ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó được cô trong chân không. Cặn được nghiền cùng với Et₂O và chất rắn 1-benzyl-3-[(*Z*)-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-ylidene]amino]ure tạo ra được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước 2: PPh₃·Br₂ (3,483g, 8,087mmol, 5,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-benzyl-3-[(*Z*)-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-ylidene]amino]ure (701mg, 1,617mmol) và DIPEA (2,82ml, 16,17mmol, 10,0 đương lượng) trong MeCN (30ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 70°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, pha loãng bằng nước, khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó được cô trong chân không. Cặn được chiết bằng MeTHF và các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước axit xitric 1% và nước. Dung dịch thu được làm khô (MgSO₄), lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ rửa giải bằng gradien

MeOH/DCM (0% đến 9% MeOH) tạo ra 522mg N-benzyl-5-flu-7-[2-[(2-methylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-amin.

Bước 3: Hỗn hợp gồm N-benzyl-5-flu-7-[2-[(2-methylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-amin (132mg, 0,3178mmol) và dung dịch 8M etanolic chứa metylamin (8mol/l) trong EtOH (5ml, 40mmol) được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cạn được phân tách giữa MeTHF và nước. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến khoảng 5 bằng cách bổ sung dung dịch nước axit xitric 1% vào một cách cẩn thận. Pha nước được chiết bằng MeTHF và các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Hỗn hợp gồm N³-benzyl-N⁵-metyl-7-[2-[(2-methylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3,5-điamin (130mg, 0,3048mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (0,2471g, 1,524mmol) được đun nóng ở 80°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và phân tách giữa nước và MeTHF. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch nước axit xitric 1%, nước, nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong chân không. Sau khi để yên trong thời gian 2 ngày, chất kết tủa được thu gom, rửa bằng MeOH lạnh. Sản phẩm thô (72mg) được hòa tan trong DMF và được đưa đến sắc ký lỏng cao áp tĩnh chế RP mà tạo ra 42mg hợp chất có công thức I-28. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,40 – 7,25 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 6,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

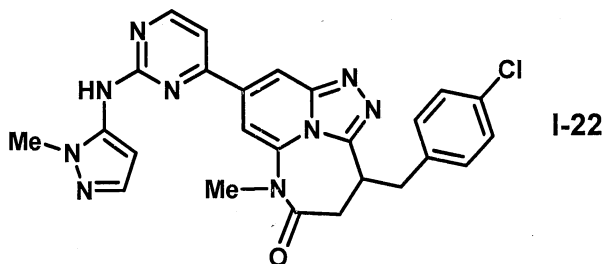
3-(4-clobenzyl)-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,2,2a¹,3,5-pentaazaaxenaphtylen-4(5H)-on (có công thức I-98) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 4-clobenzyl isoxyanat thay cho benzyl isoxyanat.

3-(3,5-điflobenzyl)-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,2,2a¹,3,5-pentaazaaxenaphtylen-4(5H)-on (có công thức I-99) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 3,5-điflobenzyl isoxyanat thay cho benzyl isoxyanat.

3-(3-clobenzyl)-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,2,2a¹,3,5-pentaazaaxenaphylen-4(5H)-on (có công thức I-100) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 4-clobenzyl isoxyanat thay cho benzyl isoxyanat.

Ví dụ 11

(S)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-22)



Bước 1: HATU (2,10mg, 0,5531mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic (165,3mg, 0,5531mmol), 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazon (151mg, 0,5028mmol) và TEA (0,168ml, 2,4 đương lượng, 1,207mmol) trong DMF (3ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cạn được phân tách giữa EtOAc và nước. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước axit xitric, nước và nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô tạo ra 338mg *tert*-butyl 3-[(4-clophenyl)metyl]-4-[(2Z)-2-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-yliden]hydrazino]-4-oxo-butanoat mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Ph₃P·Br₂ (4,0 đương lượng, 1,978mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl 3-[(4-clophenyl)metyl]-4-[(2Z)-2-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-yliden]hydrazino]-4-oxo-butanoat (338mg, 0,4945mmol) và DIPEA (9,0 đương lượng, 4,450mmol) trong MeCN. Hỗn hợp này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 2 giờ để tạo ra hỗn hợp gồm hai hợp chất mới. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước axit xitric, nước và nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô. Cạn được tinh chế trên cột chứa 40g SiO₂ rửa giải bằng gradien

EtOAc/heptan (0% đến 100% EtOAc) tạo ra 177mg *tert*-butyl 4-(4-clophenyl)-3-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]butanoat.

Bước 3 (bước 3 đến bước 5 tương ứng với bước 1 đến 3 thể hiện trên Sơ đồ D.: Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(4-clophenyl)-3-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]butanoat và MeNH₂ trong THF (2M, 3ml, 6mmol) được đun nóng trong lọ kín ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp này được cô, cạn được phân tách giữa EtOAc và dung dịch nước axit xitric 5%. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô tạo ra 138mg *tert*-butyl 4-(4-clophenyl)-3-[5-(metyl-amino)-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]butanoat được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(4-clophenyl)-3-[5-(metyl-amino)-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]butanoat (138mg, 0,2404mmol), DCM (2ml) và TFA (8ml) được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không, cạn được hòa tan trong MeCN và cô lại lần nữa. Axit pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]butanoic thu được là dầu màu đỏ được sử dụng tiếp mà không cần xử lý thêm.

Bước 5: HATU (110mg, 0,2893mmol) được bổ sung một lần vào dung dịch chứa sản phẩm thô thu được từ bước 4 (0,24mmol), TEA và DMF (4ml) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cạn được phân tách giữa EtOAc và nước. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước axit xitric, nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô. Cạn được tinh chế trên cột chứa 4g SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 84mg hợp chất có công thức I-22 mà được phân giải trên cột SFC không đối xứng tạo ra 30mg (S)-I-22 và 30mg (R)-I-22.

9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-40) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là 6-flo-4-[2-[(2-

methylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-methylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin.

9-benzyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-61) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-*tert*-butoxy-2-[(phenyl)metyl]-4-oxo-butanoic và 6-flo-4-[2-[(2-methylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-methylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin.

9-(4-metoxylbenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-62) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-metoxylphenyl)metyl]-4-oxo-butanoic.

9-(4-metoxylbenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-63) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-metoxylphenyl)metyl]-4-oxo-butanoic và 6-flo-4-[2-[(2-methylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-methylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin.

6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-9-propyl-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-64) có thể được điều chế theo cách tương tự chỉ khác là flo-4-[2-[(2-methylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng axit 2-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoetyl)pentanoic.

9-xyclopropyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-65) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-*tert*-butoxy-2-(xyclopropyl)-4-oxo-butanoic.

9-benzyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-67) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-*tert*-butoxy-2-[(phenyl)metyl]-4-oxo-butanoic.

9-isobutyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-68) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 2-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoetyl)-4-metyl-pentanoic.

9-isopropyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-69) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-(*tert*-butoxy)-2-isopropyl-4-oxobutanoic.

(*S*)-9-(4-flobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-70) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-flophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic và 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin.

6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-9-(2,2,2-trifloetyl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-71) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4,4,4-triflobutanoic.

9-(2-flo-4-metoxibenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-74) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-*tert*-butoxy-2-

[(2-flo-4-metoxyphenyl)metyl]-4-oxo-butanoic và 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin.

9-isobutyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-75) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 2-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoetyl)-4-metylpentanoic và 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin.

9-(4-flobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-79) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-flophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic.

9-(3-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-80) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-*tert*-butoxy-2-[(3-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic.

9-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-84) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-(*tert*-butoxy)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-oxobutanoic.

9-(2-flo-4-metoxybenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-85) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-*tert*-butoxy-2-[(2-flo-4-metoxyphenyl)metyl]-4-oxo-butanoic.

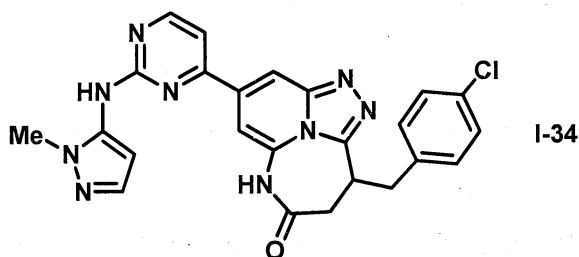
6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-9-(2,2,2-trifloetyl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-86) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 2-((*tert*-butoxycarbonyl)-amino)-4,4,4-triflobutanoic và 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin.

9-isopropyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-87) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-(*tert*-butoxy)-2-isopropyl-4-oxobutanoic và 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin.

9-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-94) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 4-*tert*-butoxy-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-oxo-butanoic được thay bằng axit 4-(*tert*-butoxy)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-oxobutanoic và 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazin được thay bằng 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin.

Ví dụ 12

9-(4-clobenzyl)-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-34)



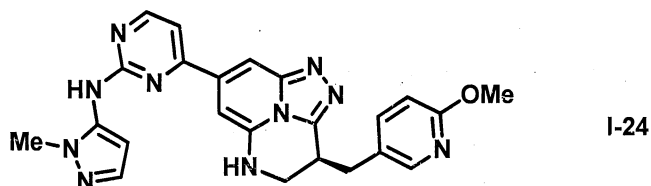
Bước 1: Amoniac được cho qua dung dịch chứa muối *bis*-TFA của axit 4-(4-clophenyl)-3-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo-

lo[4,3-a]pyridin-3-yl]butanoic (90mg, 0,1224mmol) trong DMSO (2ml) trong thời gian 30 phút. Lọ này được đậy kín và để qua đêm. Hỗn hợp này được trộn với nước và cô để loại bỏ amoniac. Dung dịch còn lại được pha loãng bằng nước và axit hóa đến độ pH=4 bằng dung dịch HCl 1N. Chất kết tủa được gom, rửa bằng nước và làm khô trong chân không cao tạo ra 45mg axit 3-[5-amino-7-[2-[(2-methylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-4-(4-clophenyl)butanoic.

Bước 2: HATU (33,65mg, 1,05 đương lượng, 0,09377mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 3-[5-amino-7-[2-[(2-methylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-4-(4-clophenyl)butanoic (45mg, 0,08930mmol) và DIPEA (2,0 đương lượng, 0,1786mmol) trong DMF (2ml). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, cô trong chân không và cạn được phân tách giữa nước và MeTHF. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, dung dịch nước axit xitric, nước và nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Cặn đã khô được nạp vào cột chứa 4g SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 33mg nguyên liệu có chứa tạp chất. Sản phẩm được tinh chế lại trên cột sắc ký lỏng cao áp pha đảo tạo ra 13,5mg sản phẩm mà được phân giải trên cột SFC không đối xứng.

Ví dụ 13

4-(3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-24)



Bước 1: Piperidin (1,08ml, 931mg, 1,5 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 6-metoxypyridin-3-carbaldehyt (1g, 7,28mmol) và metyl xyanooaxetat (1,2 đương lượng, 867mg, 8,75mmol) trong MeOH. Chất phản ứng thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng lượng nhỏ EtOAc/heptan (theo tỷ lệ khoảng 1:5) và làm khô tạo ra 1,54g metyl (Z)-2-xyano-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-acrylat ở dạng tinh thể rắn màu trắng.

Bước 2: Co(II)Cl_2 (871,1mg, 6,507mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (*E*)-2-xyano-3-(6-metoxi-2-pyridyl)prop-2-enoat (710mg, 3,254mmol) trong MeOH (20ml) và THF (10ml) và dung dịch thu được được khuấy trong thời gian vài phút. Dung dịch này được làm nguội trong bể nước đá và NaBH_4 (738,6mg 19,522mmol, 6 đương lượng) được bổ sung vào thành nhiều phần. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Các dung môi bay hơi được loại bỏ trong chân không và pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha nước được tạo tính bazơ bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, được tạo muối với NaCl và cô trong chân không tạo ra metyl 2-(aminometyl)-3-(6-metoxi-2-pyridyl)propanoat ở dạng rắn màu xám được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: NaHCO_3 (169,75mg 1,92mmol, 1,5 đương lượng), tiếp theo là *tert*-butoxycarbonyl *tert*-butyl cacbonat (279,31mg, 1,28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-(aminometyl)-3-(6-metoxi-2-pyridyl)propanoat (287mg, 1,28mmol) trong THF (8ml) và nước (2ml). Dung dịch thu được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được pha loãng bằng EtOAc (20ml) và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không tạo ra 408mg metyl 2-[(*tert*-butoxycarbonylamino)metyl]-3-(6-metoxi-3-pyridyl)propanoat được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: LiOH (1,3 đương lượng 0,282ml, 0,635mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-[(*tert*-butoxycarbonylamino)metyl]-3-(6-metoxi-3-pyridyl)propanoat (406mg, 1,258mmol) trong THF (7ml) và nước (2ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 20mg LiOH vào và khuấy liên tục trong thời gian 4 giờ nữa. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và axit 2-[(*tert*-butoxycarbonylamino)metyl]-3-(6-metoxi-3-pyridyl)propanoic thu được được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước 5: HATU 387,6mg, 0,999mmol) và 4-(2-flo-6-hyđrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (200mg, 0,666mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 2-[(*tert*-butoxycarbonylamino)metyl]-3-(6-metoxi-3-pyridyl)propanoic (310mg, 0 đến 999mmol) trong DMF (3ml), sau đó DIPEA

(172,2mg 0,232ml, 1,332mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 5% MeOH) tạo ra 137mg *tert*-butyl N-[3-[2-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-2-pyridyl]hydrazino]-2-[(6-metoxi-3-pyridyl)metyl]-3-oxo-propyl]carbamát ở dạng rắn màu vàng.

Bước 6: Ph₃P·Br₂ (294,4mg, 0,6834mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl N-[3-[2-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-2-pyridyl]hydrazino]-2-[(6-metoxi-3-pyridyl)metyl]-3-oxo-propyl]carbamát (135mg, 0,2278mmol) trong THF (3ml), tiếp theo là bổ sung chậm DIPEA (0,199ml, 147,2mg, 1,139mmol) vào. Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 70°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x 15ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng dung dịch axit xitric 5%, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột 12g ISCO) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 5% MeOH) tạo ra 83mg *tert*-butyl N-[2-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-3-(6-metoxi-3-pyridyl)propyl]carbamát

Hợp chất nêu ở đề mục này có thể được điều chế từ *tert*-butyl N-[2-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]-3-(6-metoxi-3-pyridyl)propyl]carbamát bằng cách áp dụng quy trình ở bước 3 và bước 4 của Ví dụ 3.

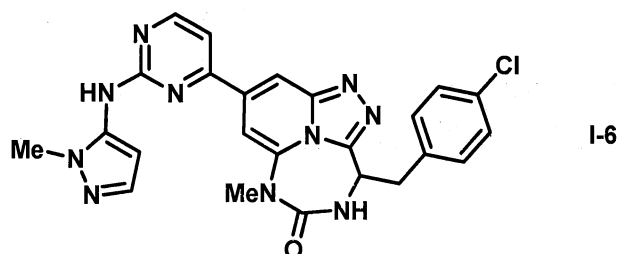
4-(3-((6-metoxypyridin-2-yl)metyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-27) có thể được điều chế theo cách tương tự chỉ khác là 6-metoxypyridin-2-carbaldehyt thay cho 6-metoxypyridin-3-carbaldehyt ở bước 1.

(S)-4-(3-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a¹,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (có công

thức I-43) có thể được điều chế theo cách tương tự chỉ khác là 2-metoxypyridin-3-carbaldehyt thay cho 6-metoxypyridin-3-carbaldehyt ở bước 1.

Ví dụ 14

(*R*)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocdazulen-7(6H)-on (có công thức I-6)



Bước 1: HATU (153mg, 0,40mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazon (104mg, 0,33mmol), axit (*2R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-clophenyl)propanoic (125mg, 0,4mmol) và TEA (0,138ml, 1,0mmol) trong DMF (1,5ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ và phân tách giữa nước và EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước NaHCO₃, dung dịch nước axit xitric 1%, nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong chân không tạo ra 195mg (89%) (*R*)-*tert*-butyl (3-(4-clophenyl)-1-(2-(6-flo-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)pyridin-2(1H)-yliden)hydrazinyl)-1-oxopropan-2-yl)-carbamát được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: m/z 582.

Bước 2: Hỗn hợp gồm (*R*)-*tert*-butyl (2-(4-clophenyl)-1-(5-flo-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)etyl)carbamát (195mg, 0,3mmol), Ph₃P·Br₂ (506mg 1,2mmol) và DIPEA (0,46ml, 2,644mmol) trong MeCN (5ml) được đun nóng ở 80°C trong thời gian 40 phút trong lọ kín. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được trộn với nước (1ml) và khuấy trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được phân tách giữa EtOAc và H₂O, các chiết phẩm hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃, dung dịch nước axit xitric 1%, nước và nước muối sau đó được làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế trên cột 12g SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 7% MeOH) tạo ra 120mg (72%) (*R*)-*tert*-butyl

(2-(4-clophenyl)-1-(5-flo-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)etyl)carbamát ở dạng bột màu vàng. MS: m/z 564.

Bước 6 (Sơ đồ E): Hỗn hợp gồm *tert*-butyl N-[(2*S*)-3-(4-clophenyl)-2-[5-flo-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]propyl]carbamát (44mg, 0,078mmol) và MeNH₂ (2M, 3,0ml, 66,0mmol) trong THF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không, cặn được hòa tan trong TEA chứa MeOH và cô. Cặn được nghiền cùng với hỗn hợp gồm hexan và Et₂O (theo tỷ lệ 2:1) và lọc tạo ra 43mg (99%) (*R*)-*tert*-butyl (2-(4-clophenyl)-1-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(metyl-amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)etyl)carbamát. MS: m/z 575.

Bước 7: Dung dịch chứa HCl trong đioxan (4ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl (2-(4-clophenyl)-1-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(metyl-amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)etyl)carbamát (43mg, 0,075mmol) trong DCM (6ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 4 giờ và cô trong chân không. Cặn được nghiền cùng với Et₂O và lọc tạo ra (*R*)-3-(1-amino-2-(4-clophenyl)etyl)-N-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-amin tetrahydroclorua được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: m/z 475.

Bước 8: 1,1'-carbonyldiimidazol (65mg, 0,4mmol) được bổ sung vào 3-[(1*R*)-1-amino-2-(4-clophenyl)etyl]-N-metyl-7-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-5-amin tetrahydroclorua (46mg, 0,074mmol) trong MeCN (3ml). Hỗn hợp này được bức xạ trong lò vi sóng ở 140°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được cô nguội và cô trong chân không. Cặn được tinh chế trên cột chứa 4g SiO₂ rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 7% MeOH) tạo ra 12mg (*R*)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-6) ở dạng bột màu vàng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 5H),

7,06 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,22 (dt, $J = 9,1, 5,7$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51 – 3,45 (m, 2H), 3,21 (s, 3H). MS: m/z 501.

(*R*)-9-isobutyl-6,8-đimetyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on (I-19) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 2-(*tert*-butoxycarbonylmetyl-amino)-4-metyl-pentanoic thay cho axit (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-cl-ophenyl)propanoic. MS: m/z 447.

(*R*)-9-isobutyl-8-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-23) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit 2-(*tert*-butoxycarbonyl-metyl-amino)-4-metyl-pentanoic thay cho axit (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-clophenyl)propanoic và ở bước 5 metylamin được thay bằng amoniac.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,01 (dd, $J = 9,2, 6,8$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,96 (dt, $J = 13,4, 7,3$ Hz, 1H), 1,83 (ddd, $J = 13,4, 9,2, 5,8$ Hz, 1H), 1,41 (dt, $J = 13,5, 6,7$ Hz, 1H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS: m/z 433.

9-isobutyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-25) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-clophenyl)propanoic được thay bằng axit 2-((*tert*-butoxycarbonyl-amino)-4-metyl-pentanoic.

(*R*)-9-(4-metoxibenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-26) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-clophenyl)propanoic được thay bằng axit (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-metoxyphenyl)propanoic và 6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-pyridin-2-on hydrazon được thay bằng 4-(2-flo-6-hydrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-amin.

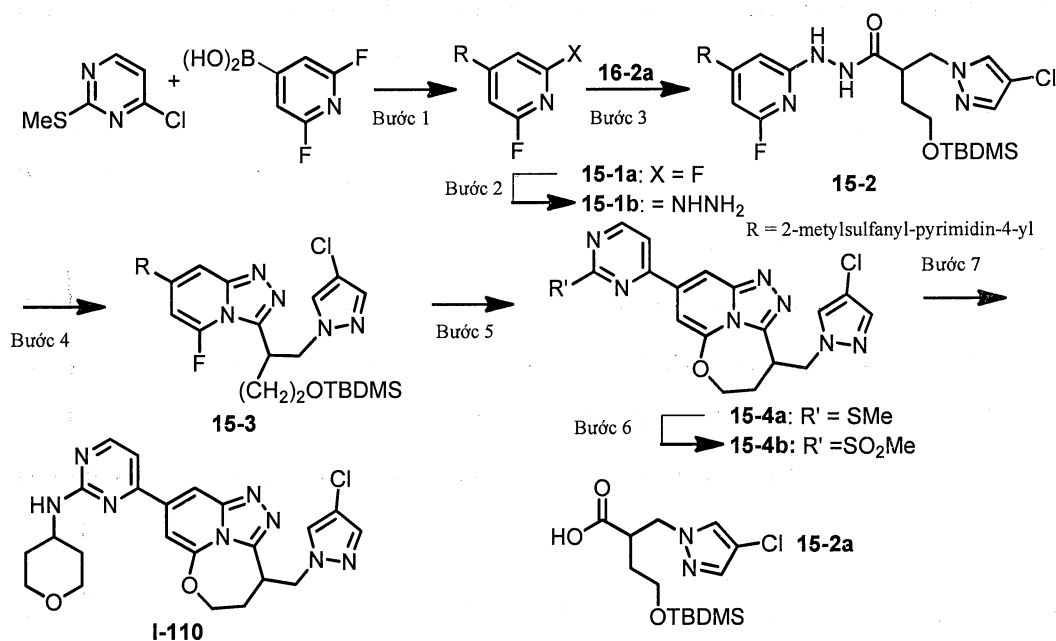
(*R*)-9-(4-flobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabeno[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-35) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-clophenyl)propanoic được thay bằng axit (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-flophenyl)propanoic.

(*R*)-9-(3-flobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabeno[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-39) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-clophenyl)propanoic được thay bằng axit (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(3-flophenyl)propanoic.

(*R*)-9-(xyclopropylmetyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)-pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabeno[cd]azulen-7(6H)-on (có công thức I-51) có thể được điều chế theo cách tương tự, chỉ khác ở bước 1 là axit (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-clophenyl)propanoic được thay bằng axit (*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclopropylpropanoic.

Ví dụ 15

4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-110)



Bước 1: Hỗn hợp gồm 4-clo-2-(metylsulfanyl)pyrimidin (2g, 12,45mmol), axit (2,6-điflo-4-pyridyl)boronic (3,95g, 24,90mmol), Cs₂CO₃ (8,11g, 24,90mmol) và (dppf)PdCl₂·DCM (1,07g, 1,24mmol) trong nước (15ml) và MeCN (45ml) được loại khí bằng N₂, đậy nắp ống nghiệm phản ứng bằng thủy tinh (150ml), đun nóng ở 95°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit ngắn, pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc (2 x 80ml), làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột ISCO 40g) và rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan (0% đến 15% EtOAc) tạo ra 2,66g (89%) 4-(2,6-điflopyridin-4-yl)-2-(metylthio)pyrimidin ở dạng rắn màu trắng. MS: m/z 239.

Bước 2: Hydrazin (1,11ml, 33,4mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 4-(2,6-điflo-4-pyridyl)-2-metylsulfanyl-pyrimidin (2,66g, 11,1mmol) trong EtOH (70ml) và đun nóng ở 70°C trong thời gian 5,5 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch này được cô trong chân không và nghiền cùng với nước. Chất rắn được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, làm khô trong chân không cao tạo ra 2,69g (96%) 4-(2-flo-6-hydrazinylpyridin-4-yl)-2-(metylthio)pyrimidin (có công thức 15-1b) ở dạng rắn màu trắng đục. MS: m/z 251.

Bước 3: HATU (1,70g, 4,37mmol), [6-flo-4-(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)-2-pyridyl]hydrazin (0,845g, 3,36mmol) và DIPEA (0,88ml, 5,04mmol) theo trình tự được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-2-[(4-clopyrazol-1-yl)metyl]butanoic (1,34g, 4,04mmol) trong DMF (20ml) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2,5 giờ. Dung dịch được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng dung dịch axit xitric 5%, nước muối, sau đó được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột 24g ISCO) và rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 5% MeOH) tạo ra 1,37g (72%) 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-N'-(6-flo-4-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)pyridin-2-yl)butanhydrazit (có công thức 15-2) ở dạng rắn màu nâu. MS: m/z 566.

Bước 4: Ph₃P·Br₂ (4,56g, 10,8mmol) được bổ sung thành nhiều phần vào dung dịch chứa 4-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-2-[(4-clopyrazol-1-yl)metyl]-N'-[6-

flo-4-(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)-2-pyridyl]butanhydrazit (2,04g, 3,60mmol) trong MeCN (30ml) và DIPEA (3,14ml, 18,0mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc (3 x 80ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng dung dịch axit xitric 5%, nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký SiO₂ (cột ISCO 40g) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 5% MeOH) tạo ra 1,38g (70%) 3-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-5-flo-7-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (có công thức 15-3) ở dạng gồm màu nâu đỏ. MS: m/z 548.

Bước 5: Tetrabutylamoni florua trong THF (1,0M, 3ml, 2,96mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl-[4-(4-clopyrazol-1-yl)-3-[5-flo-7-(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl]butoxy]-đimetyl-silan (658mg, 1,20mmol) trong THF (15ml). Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột 12g ISCO) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 5% MeOH) tạo ra 278mg (56%) hợp chất có công thức 15-4a ở dạng rắn màu vàng. MS: m/z 413.

Bước 6: mCPBA (451,6mg, 2,01mmol) được bổ sung thành nhiều phần vào dung dịch chứa 9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen (278mg, 0,67mmol) trong DCM (7ml) đã được làm nguội trong bể nước đá và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước Na₂S₂O₃ bão hòa, NaHCO₃ bão hòa, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không tạo ra 279mg (93%) hợp chất có công thức 15-4b ở dạng rắn màu nâu, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: m/z 445.

Bước 7: 4-aminotetrahydropyran (0,40ml, 3,75mmol) và DIPEA (0,65ml, 3,75mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-4-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen (279mg, 0,62mmol) trong DMSO (2,5ml). Dung dịch này

được đun nóng ở 80°C trong thời gian 1 giờ, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng dung dịch axit xitric 5%, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột ISCO, 12g) rửa giải bằng gradient MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 187mg (64%) hợp chất có công thức I-110 triệt quang ở dạng rắn màu vàng. MS: m/z 466.

Hỗn hợp triệt quang được phân giải theo phương pháp sắc ký SFC trên nền không đối xứng:

(*R*) I-110 (38,7mg) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,3 Hz, 1H), 4,69 – 4,57 (m, 2H), 4,50 (ddd, J = 12,1, 8,0, 3,6 Hz, 1H), 4,12 (tt, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,89 (dt, J = 11,3, 3,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,25 – 2,02 (m, 2H), 1,88 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,55 (qd, J = 11,6, 4,3 Hz, 2H); MS: m/z 466.

(*S*) I-110 (38,2mg) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,4 Hz, 1H), 4,69 – 4,57 (m, 2H), 4,50 (ddd, J = 12,1, 8,0, 3,6 Hz, 1H), 4,12 (tt, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,89 (dt, J = 11,3, 3,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 2,25 – 2,02 (m, 2H), 1,88 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,63 – 1,48 (m, 2H); MS: m/z 466.

4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(oxetan-3-yl)pyrimidin-2-amin được điều chế theo cách tương tự chỉ khác ở bước 7 thì 4-amino tetrahydropyran được thay bằng 3-amino-oxetan. Hỗn hợp triệt quang được phân giải theo phương pháp sắc ký SFC trên cột không đối xứng tạo ra:

(*R*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(oxetan-3-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,91

(dd, $J = 13,8, 5,3$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,69 – 4,44 (m, 5H), 4,12 (tt, $J = 8,4, 5,6$ Hz, 1H), 3,31 (d, $J = 19,9$ Hz, 1H), 2,25 – 2,03 (m, 2H); MS: m/z 438.

(S)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(oxetan-3-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,91 (dd, $J = 13,8, 5,4$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,69 – 4,44 (m, 5H), 4,12 (tt, $J = 8,5, 5,6$ Hz, 1H), 3,31 (d, $J = 19,9$ Hz, 1H), 2,25 – 2,03 (m, 2H); MS: m/z 438.

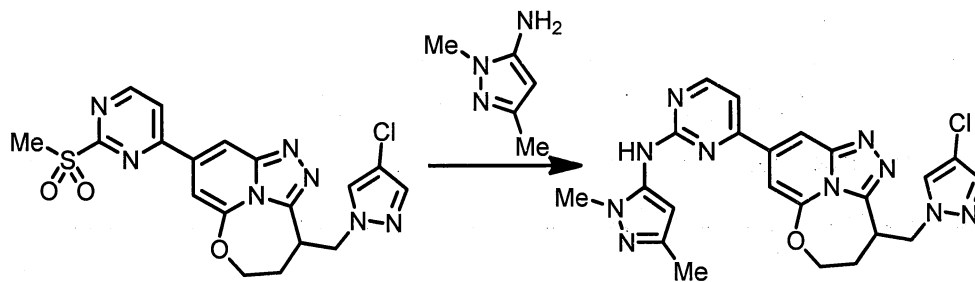
4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-isopropylpyrimidin-2-amin được điều chế theo cách tương tự chỉ khác ở bước 7 thì 4-amino tetrahydropyran được thay bằng *iso*-propylamin. Hỗn hợp triệt quang được phân giải theo phương pháp sắc ký SFC trên cột không đối xứng tạo ra:

(R)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-isopropylpyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H) 7,30 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,91 (dd, $J = 13,8, 5,3$ Hz, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 2H), 4,49 (ddd, $J = 12,1, 8,0, 3,7$ Hz, 1H), 4,12 (tt, $J = 8,6, 5,9$ Hz, 2H), 2,23 – 2,04 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H); MS: m/z 424

(S)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-isopropylpyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,91 (dd, $J = 13,8, 5,4$ Hz, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 2H), 4,49 (ddd, $J = 12,1, 8,0, 3,6$ Hz, 1H), 4,12 (tt, $J = 8,5, 6,1$ Hz, 2H), 2,25 – 2,02 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H); MS: m/z 424.

Ví dụ 16

4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin



NaH (35,80mg, 28mmol, dịch phân tán dầu khoảng 60%) được bổ sung vào dung dịch chứa 9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-4-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen (có công thức 15-4b, 200mg, 0,44mmol), 2,5-đimetylpyrazol-3-amin (149,5mg, 1,34mmol) trong DMSO (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút, được dừng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng dung dịch axit xitric 5%, nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột 12g ISCO) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 95mg (88,5%) hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng.

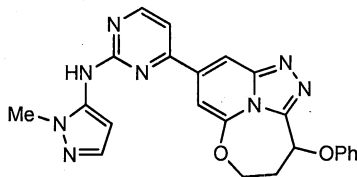
Hỗn hợp triệt quang được phân giải theo phương pháp sắc ký SFC trên cột không đối xứng tạo ra:

(*R*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,4 Hz, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 2H), 4,50 (ddd, J = 12,1, 8,1, 3,6 Hz, 1H), 4,12 (tt, J = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,22 – 2,06 (m, 5H); MS: m/z 476.

(*S*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,4 Hz, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 2H), 4,50 (ddd, J = 12,0, 8,1, 3,6 Hz, 1H), 4,12 (tt, J = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,21 – 2,07 (m, 6H); MS: m/z 476.

Ví dụ 17.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-phenoxy-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzoc[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin (có công thức I-90)



Bước 1: K₂CO₃ (2,09g, 15,15mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phenol (1,25g, 13,33mmol) trong DMF (35ml), khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó α -bromo- γ -butyrolacton (1,14ml, 12,12mmol) được bổ sung nhỏ giọt và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 80ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột ISCO 40g) và rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan (0% đến 20% EtOAc) tạo ra 1,03g (47,7%) 3-phenoxytetrahydrofuran-2-on ở dạng lỏng trong. MS: m/z 178.

Bước 2: LiOH (208mg, 8,67mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-phenoxytetrahydrofuran-2-on (1,03g, 5,78mmol) trong THF (20ml) và nước (10ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N, chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không, tạo ra 1,05g (92,6%) axit 4-hydroxy-2-phenoxy-butanoic ở dạng siro trong được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: MS m/z 196.

Bước 3: *Tert*-butyl-clo-đimetyl-silan (2,30g, 15mmol) và imidazol (1,40g, 20mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-hydroxy-2-phenoxy-butanoic (1,0g, 5,1mmol) trong DMF (20ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 80ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trong chân không, và làm khô trong chân không cao tạo ra 1,38g (87%) axit 4-[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy-2-phenoxy-butanoic ở dạng siro trong. MS: m/z 310.

Bước 4 (Sơ đồ G): HATU (969,0mg, 2,49mmol), 4-(2-flo-6-hyđrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (500mg, 1,66 mmol) và DIPEA (0,58ml, 3,33mmol) được bổ sung theo trình tự đó vào dung dịch chứa axit 4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-phenoxy-butanoic (672,1mg, 2,16mmol) trong DMF (8ml), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột 24g ISCO) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 5% MeOH) tạo ra 763mg (77,3%) 4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-N'-(6-flo-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-phenoxybutanhyđrazit ở dạng rắn màu vàng. MS: m/z 592.

Bước 5: DIPEA (0,89ml, 5,14mmol), tiếp theo là Ph₃P·Br₂ (1,63g, 3,86mmol) được bổ sung thành các phần nhỏ vào dung dịch chứa 4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-N'-[6-flo-4-[2-[(2-metylpyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-2-pyridyl]-2-phenoxy-butanhyđrazit (763mg, 1,28mmol) trong MeCN (15ml) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột 24g ISCO) rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 5% MeOH) tạo ra 470mg (63,5%) hợp chất 4-(3-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1-phenoxypropyl)-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin ở dạng rắn màu vàng. MS: m/z 574.

Bước 6: BF₃·OEt₂ (0,46ml, 3,68mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 4-[3-[3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-phenoxy-propyl]-5-flo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (470mg, 0,61mmol) trong DCM (15ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, pha loãng bằng nước, chiết bằng DCM (2 x 20ml). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế bằng SiO₂ (cột 12g ISCO) và rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra

130mg (46%) 3-(5-flo-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-3-phenoxypropan-1-ol.

Bước 7: NaH (90,33mg, 2,25mmol, dịch phân tán dầu khoáng 60%) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-(5-flo-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)-3-phenoxypropan-1-ol (130mg, 0,28mmol) trong THF (10ml), khuấy trong thời gian 15 phút, sau đó làm nóng trong bể dầu ở 65°C trong thời gian 60 phút. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng vài giọt nước, cô trên xelit. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO₂ (cột ISCO 4g) và rửa giải bằng gradien MeOH/DCM (0% đến 8% MeOH) tạo ra 61mg (49%) N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-phenoxy-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin ở dạng rắn màu vàng. MS: m/z 440

Hỗn hợp triệt quang được phân giải theo phương pháp sắc ký SFC trên nền không đối xứng:

(*S*)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-phenoxy-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin (*S*) I-90: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 3H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,36 – 6,27 (m, 2H), 4,91 – 4,81 (m, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,7, 7,0, 4,3 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 1,3 Hz, 4H), 3,28 (d, J = 2,4 Hz, 12H), 2,73 (dq, J = 6,7, 4,4 Hz, 2H); MS: m/z 440.

(*R*)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-phenoxy-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin (*R*) I-90: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 6,98 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 – 6,26 (m, 2H), 4,86 (ddd, J = 11,6, 6,5, 4,5 Hz, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,0, 6,7, 4,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,73 (dq, J = 9,1, 4,8 Hz, 2H); MS: m/z 440.

N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-phenoxy-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)pyridin-2-amin được điều chế theo cách tương tự chỉ khác là 4-(2-flo-6-hyđrazino-4-pyridyl)-N-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin được

thay bằng 2'-flo-6'-hydrazinyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[4,4'-bipyridin]-2-amin và sản phẩm triệt quang được phân giải theo phương pháp SFC trên cột không đối xứng bằng cách tách không đối xứng.

(*S*)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-phenoxy-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyridin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 4H), 7,17 – 7,08 (m, 3H), 6,98 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,35 – 6,26 (m, 2H), 4,86 (dt, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 4,63 (dt, J = 11,7, 5,5 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,73 (dt, J = 6,9, 4,3 Hz, 2H); MS: m/z 439.

(*R*)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-phenoxy-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)pyridin-2-amin: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 4H), 7,17 – 7,08 (m, 3H), 6,98 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,35 – 6,26 (m, 2H), 4,92 – 4,81 (m, 1H), 4,69 – 4,58 (m, 1H), 3,69 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,80 – 2,68 (m, 2H); MS m/z 439.

Ví dụ sinh học 1

Thử nghiệm enzym ERK-2

Các hợp chất được thử trong thử nghiệm enzym bằng cách sử dụng ERK-2 của người (kinaza 1 đã được hoạt hóa gây phân bào), được thể hiện theo cách tái tổ hợp ở dạng protein dung hợp 6-His đầu tận cùng N ở *E. coli* và tương ứng với aa 8-360. Cơ chất được sử dụng là peptit S/T17 huỳnh quang Omnia (do Invitrogen of Carlsbad, CA cung cấp; danh mục KNZ1171C). Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng trong DMSO trong các dịch pha loãng 3 lần theo bậc ở nồng độ cuối cùng 100x. Ngoài hợp chất, dung dịch thử nghiệm này chứa 50mM HEPES [độ pH=7,3], 10mM MgCl₂, 2mM DTT, 0,005% Triton-X100, 5nM enzym ERK-2, 6,25μM cơ chất peptit S/T17 và 25μM ATP (tương ứng với K_m quan sát được) cho tổng thể tích hỗn hợp phản ứng 25μl. Thử nghiệm này được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong đĩa popypropylen trắng loại 384 lỗ (do Nunc, Inc of Naperville, IL cung cấp; danh mục 267462) gom dữ liệu 50 giây một lần trong thời gian 30 phút trên đầu đọc đĩa Envision (do PerkinElmer, Inc. of Waltham, MA cung cấp); kích thích 340nm/phát xạ 495nm. Dữ liệu gom được từ từng lỗ được khớp với đường thẳng,

và các mức thu được được dùng để tính phần trăm so với đối chứng. Phần trăm so với đối chứng được dựng đồ thị theo nồng độ của hợp chất, và các trị số IC_{50} được xác định bằng cách áp dụng kiểu bốn thông số. Bảng 1 chứa dữ liệu đại diện cho các hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này. Dữ liệu đại diện được thể hiện trong Bảng I (trên đây).

Ví dụ sinh học 2

Thử nghiệm phosphoryl hóa P90RSK(Ser380) ở mức độ tế bào

Mức độ ức chế sự phosphoryl hóa P90RSK(Ser380) do PMA kích thích được xác định theo thử nghiệm cơ học *in vitro* ở mức độ tế bào dưới đây, mà bao gồm việc ủ tế bào với hợp chất trong thời gian 1,5 giờ và định lượng tín hiệu pP90RSK(Ser380) huỳnh quang ở các tế bào đã được cố định và chuẩn hóa theo tín hiệu GAPDH.

Nguyên liệu và phương pháp: Các tế bào HepG2 thu được từ ATCC và cho sinh trưởng trong DMEM có bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò. Các tế bào được cấy vào đĩa loại 96 lỗ ở mật độ 35.000 tế bào/lỗ và để cố định qua đêm ở 37°C/5% CO₂. Sau đó, các hợp chất đã pha loãng được bổ sung vào ở nồng độ cuối cùng 0,5% DMSO. Sau khi ủ trong thời gian 1,5 giờ với hợp chất, các tế bào được kích thích nhờ bổ sung PMA (phorbol 12-myristat 13-axetat) vào ở nồng độ cuối cùng 100ng/ml; kích thích PMA là việc ủ trong thời gian 30 phút ở điều kiện 37°C/5% CO₂. Sau khi kích thích bằng PMA trong thời gian 30 phút, các tế bào được rửa bằng PBS và được cố định trong 3,7% formaldehyt trong PBS ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút đến 20 phút. Tiếp theo là rửa thêm trong PBS và sau đó để thấm trong 100% MeOH ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút đến 15 phút. Sau khi ủ thấm, các tế bào được rửa trong PBS/0,05% Tween-20, tiếp theo là phong bế trong dung dịch đệm phong bế Odyssey (do LI-COR Biosciences cung cấp) trong thời gian ít nhất 1 giờ. Các kháng thể đối với P90RSK(Ser380) đã được phosphoryl hóa (Cell Signaling #9335, đơn dòng của thỏ) và GAPDH (Fitzgerald 10R-G109a, đơn dòng của chuột) được bổ sung vào các tế bào và ủ qua đêm ở 4°C. Kháng thể pP90RSK(Ser380) được sử dụng ở mức độ pha loãng 1:250; GAPDH được sử dụng ở mức độ pha loãng 1:10.000. Sau khi rửa bằng PBS/0,05% Tween-20, các tế bào được ủ với các kháng thể phụ đã được đánh dấu huỳnh quang (kháng

Alexa Fluor680 của thỏ, do Invitrogen cung cấp, danh mục #A21109; kháng IRDye800CW của chuột, do Rockland Inc. cung cấp, danh mục #610-131-121) trong thời gian 1 giờ. Cả hai kháng thể phụ được sử dụng ở mức độ pha loãng 1:1000. Sau đó, các tế bào được rửa và phân tích về mức độ huỳnh quang ở cả hai bước sóng bằng cách sử dụng hệ tạo ảnh hồng ngoại Odyssey (do LI-COR Biosciences cung cấp). Tín hiệu P90RSK(Ser380) đã phosphoryl hóa được chuẩn hóa theo tín hiệu GAPDH. Dữ liệu tiêu biểu được thể hiện trong Bảng II (dưới đây).

Bảng II			
Hợp chất	P-P90RSK (S380) IC ₅₀ (μM)	Hợp chất	P-P90RSK (S380) IC ₅₀ (μM)
(S)-I-7	0,00387	(S) I-36	0,00245
(S) I-21	0,00432	(R) I-48	0,00173
(R) I-15	0,00291	(R) I-66	0,001
(S) I-22	0,00141	(R) I-73	0,00447
I-28	0,00505	(S) I-29	0,00794

Chế phẩm ví dụ 1

Các dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế để dùng qua vài đường dùng được bào chế như được bộc lộ trong Ví dụ này.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng (A)

Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng
Hoạt chất	20,0%
Lactosa	79,5%
Magie stearat	0,5%

Các thành phần được trộn và được phân tán vào các viên nang, mỗi viên chứa khoảng 100mg.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng (B)

Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng
Hoạt chất	20,0%
Magie stearat	0,5%

Croscarmeloză natri	2,0%
Lactoză	76,5%
PVP (polyvinylpyrrolidin)	1,0%

Các thành phần được kết hợp và được tạo hạt bằng cách sử dụng dung môi như metanol. Sau đó, chế phẩm này được sấy khô và tạo thành viên nén (chứa khoảng 20mg hoạt chất) bằng máy nén viên thích hợp.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng (C)

Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng
Hoạt chất	1,0g
Axit fumaric	0,5g
Natri clorua	2,0g
Metyl paraben	0,15g
Propyl paraben	0,05g
Đường hạt	25,5g
Sorbitol (dung dịch 70%)	12,85g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0g
Chất tạo vị	0,035ml
Chất tạo màu	0,5mg
Nước cất	vừa đủ đến 100ml

Các thành phần được trộn tạo ra huyền phù để dùng qua đường miệng.

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (D)

Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng
Hoạt chất	0,25g
Natri clorua	vừa đủ để đẳng trương
Nước để phun vào	100ml

Hoạt chất được hòa tan trong phần nước để tiêm truyền. Sau đó, lượng đủ natri clorua được bổ sung vào kèm khuấy tạo ra dung dịch đẳng trương. Dung dịch

này được tạo ra với phần nước còn lại để tiêm truyền, lọc qua bộ lọc màng 0,2 micromet và bao gói trong các điều kiện vô trùng.

Chế phẩm viên đặt (E)

Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng
Hoạt chất	1,0%
Polyetylen glycol 1000	74,5%
Polyetylen glycol 4000	24,5%

Các thành phần được làm nóng chảy với nhau và trộn theo kiểu chung cách hoi, và rót vào khuôn chứa tổng khối lượng 2,5g.

Chế phẩm dùng tại chỗ (F)

Thành phần	gam
Hoạt chất	0,2 đến 2
Span 60	2
Tween 60	2
Dầu khoáng	5
Vazolin vàng	10
Metyl paraben	0,15
Propyl paraben	0,05
BHA (hydroxy anisol đã butyl hóa)	0,01
Nước	vừa đủ 100

Tất cả các thành phần, trừ nước, được kết hợp và đun nóng đến 60°C và khuấy. Sau đó, lượng đủ nước ở nhiệt độ khoảng 60°C được bổ sung vào và khuấy mạnh để nhũ hóa các thành phần, và sau đó nước được bổ sung đến đủ khoảng 100g.

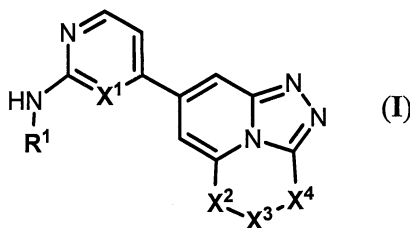
Các dấu hiệu đã bộc lộ trong phân mô tả trên đây, hoặc các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây, được biểu thị theo dạng cụ thể của chúng hoặc về mặt cách thức để thực hiện chức năng đã bộc lộ, hoặc phương pháp hoặc quy trình để đạt được kết quả đã bộc lộ, nếu thích hợp, riêng biệt, hoặc kết hợp các dấu hiệu bất kỳ, có thể được dùng để thực hiện sáng chế ở các dạng khác nhau của nó.

Sáng chế đã được bộc lộ một cách chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ, nhằm mục đích rõ ràng và dễ hiểu. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ ràng rằng các thay đổi và các cải biến có thể được thực hiện trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Do đó, cần phải hiểu rằng phần mô tả trên đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Do đó, phạm vi của sáng chế được xác định không dựa vào phần bộc lộ trên đây, mà thay vào đó phạm vi này được xác định dựa vào các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, cùng với phạm vi đầy đủ của các biến đổi tương đương theo các điểm yêu cầu bảo hộ này.

Các patent, đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế đã công bố, và tài liệu khoa học được trích dẫn trong bản mô tả này củng cố kiến thức của người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này và toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn như thể từng tài liệu trong số này được đưa vào một cách riêng biệt và cụ thể.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I, trong đó:



X^1 là N hoặc CH;

X^2 là NR^a , O hoặc S;

X^3 là $CH_2C(=O)$, $(CR^4)_{1-3}$, CH_2NR^b , $C(=O)$, $C(=O)NR^b$ hoặc $C(=O)O$ với điều kiện là: nếu X^3 là CH_2NR^b , thì gốc ba vòng của (I) là 6,7,8,9-tetrahydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen,

nếu X^3 là $C(=O)NR^b$, thì gốc ba vòng của (I) là 8,9-dihydro-1,2,2a¹,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on,

nếu X^3 là $CH_2C(=O)$, thì gốc ba vòng của (I) là 8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on, và

nếu X^3 là $C(=O)O$, thì gốc ba vòng của (I) là 6H-8-oxa-1,2,2a¹,6-tetraazabenzocd]azulen-7(9H)-on;

X^4 là CR^2R^3 hoặc NR^3 với điều kiện là nếu X^4 là NR^3 , thì X^2 là NR^a và X^3 là $C(=O)$;

R^1 là (i) heterocyclyl no hoặc không no một phần có 4 đến 7 cạnh hoặc, (ii) được chọn từ nhóm bao gồm 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 2-etyl-2H-pyrazol-3-yl, 2-metyl-2H-pyrazol-3-yl, 2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-5-yl, 4-metylthiazol-2-yl, 1-metyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl, 2-metyl-2H-[1,2,3]-triazol-4-yl, 1-metyl-1H-[1,2,4]-triazol-5-yl, 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl, 2-metyl-2H-tetrazol-5-yl, 5-metyl-1,3,4-thiađizol-2-yl, oxetan-3-yl, 3-metyloxetan-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, tetrahydropyran-

3-yl, 2-metyl-tetrahyđropyran-4-yl, 2,2-đimetyl-tetrahyđropyran-4-yl, 2-hydroxymetyltetrahyđropyran-4-yl, 3-flotetrahyđropyran-4-yl và tetrahyđrofuran-3-yl;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) C₁₋₁₀ alkyl,
- (b) C₁₋₁₀ alkenyl,
- (c) C₁₋₁₀ haloalkyl,
- (d) C₃₋₇ xycloalkyl hoặc C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl,
- (e) C₃₋₇ haloxycloalkyl hoặc C₃₋₇ haloxycloalkyl-C₁₋₆ alkyl,
- (f) C₁₋₁₀ hydroxyalkyl hoặc C₁₋₁₀ dihydroxyalkyl,
- (g) C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₆ alkyl,
- (h) C₁₋₃ alkylthio-C₁₋₆ alkyl,
- (i) C₁₋₁₀ xyanoalkyl,
- (j) phenyl, phenyl-C₁₋₃ alkyl, phenoxy hoặc benzyloxy-C₁₋₃ alkyl,
- (k) heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₃ alkyl hoặc heteroaryloxy trong đó gốc heteroaryl này được chọn từ nhóm bao gồm pyrazolyl, imidiazolyl, oxazolyl, isoazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyrid-2(1H)-on và 1-alkylpyrid-2(1H)-on và mỗi heteroaryl này tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, oxit, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, xyano, C₃₋₆ xycloalkyl và C₁₋₆ alkyl trong đó C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ halogen, oxo, hydroxyl hoặc C₁₋₆ alkoxy; và,
- (l) phenylthio hoặc phenylthio-C₁₋₆ alkyl;

mỗi lần xuất hiện, R³ và R⁴ độc lập là hydro hoặc C₁₋₃ alkyl;

R^a và R^b độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl; hoặc,

muối được dụng của nó;

trong đó gốc phenyl bất kỳ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, xyano, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy hoặc C_{1-6} alkyl trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ halogen, oxo, hydroxyl hoặc C_{1-6} alkoxy; và,

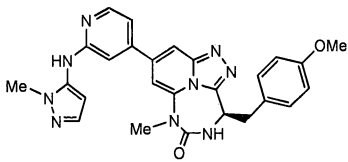
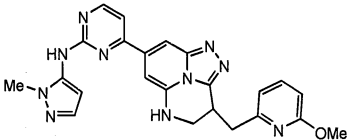
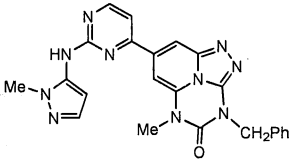
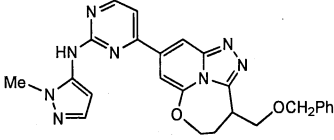
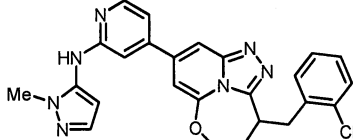
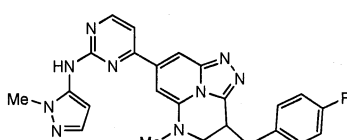
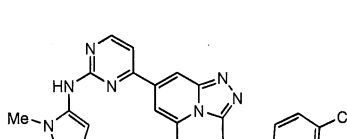
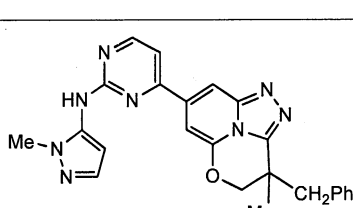
trong đó mỗi xycloalkyl tùy ý được thế một cách độc lập bằng một đến ba nhóm halogen, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} haloalkoxy.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là CH_2 và X^4 là CR^2R^3 .
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X^2 là NR^a , X^3 là $C(=O)CH_2$ và X^4 là CR^2R^3 .
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X^2 là O, X^3 là $(CH_2)_2$ và X^4 là CR^2R^3 .
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, trong đó R^2 là phenyl- C_{1-3} alkyl được thế tùy ý và R^3 là hydro.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, trong đó R^2 là heteroaryl- C_{1-3} alkyl được thế tùy ý và R^3 là hydro.
7. Hợp chất theo điểm 5 hoặc 6, trong đó R^1 là 1-metyl-1H-pyrazol-5-yl.
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R^2 là benzyl được thế tùy ý.
9. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R^2 là (4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl.
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

	Cấu trúc	Tên	
I-2		R	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-phenyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-3			S-4-(3-isopropyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
I-4		S	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-phenyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)pyridin-2-amin
		R	
I-5		S	4-(3-(4-clobenzyl)-4,5-đihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-6		R	(R)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocdiazulen-7(6H)-on
I-7		S	4-(3-benzyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		R	
I-8		S	4-(3-(4-clobenzyl)-4,5-đihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		R	
I-9		S	4-(3-benzyl-5-metyl-4,5-đihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	

I-10		S	4-(3-isobutyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-11		S	4-(3-(4-metoxybenzyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-12		S	4-(3-(3-flo-4-metoxybenzyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-13		S	4-(3-(4-clobenzyl)-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-14		S	4-(3-(4-clo-3-flobenzyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-15		R	4-(3-benzyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-16		R	4-(3-benzyl-3,4-dihydro-5-thia-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-17		S	4-(3-benzyl-5-etyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	

I-18		R	4-(3-(4-methoxybenzyl)-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		S	
I-19		R	(R)-9-isobutyl-6,8-dimetyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocdazulen-7(6H)-on
I-20		S	4-(3-isobutyl-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		R	
I-21		S	4-(3-(4-flobenzyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-22		S	9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		R	
I-23		R	(R)-9-isobutyl-8-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocdazulen-7(6H)-on
I-24		S	4-(3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-25		R	(R)-9-isobutyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocdazulen-7(6H)-on

I-26		R	(R)-9-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on
I-27		S	4-(3-((6-metoxypyridin-2-yl)methyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-28			3-benzyl-5-methyl-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,2,2a ¹ ,3,5-pentaazaaxenaphtylen-4(5H)-on
I-29		S	4-(9-((benzyloxy)methyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-30		R	4-(9-(2-clobenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		S	
I-31		S	4-(3-(4-flobenzyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-32		S	4-(3-(4-clo-3-flobenzyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-33			4-(3-benzyl-3-methyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin

I-34		S	9-(4-clobenzyl)-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
		R	
I-35		R	(R)-9-(4-flobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on
I-36		S	4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazaabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-37			4-(3-benzyl-3-metyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
I-38		R	4-(3-benzyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		S	
I-39		R	(R)-9-(3-flobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenzocd]azulen-7(6H)-on
I-40		S	9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
		R	
I-41		R	4-(3-(4-clobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	

I-42		R	S-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-43		S	4-(3-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-5-metyl-4,5-dihydro-3H-1,2,2a ¹ ,5-tetraazaaxenaphthylene-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-44		R	4-(3-(4-flobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphthylene-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-45		R	4-(3-isobutyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphthylene-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-46		R	4-(3-(3-flo-4-metoxibenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphthylene-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-47		R	4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		S	
I-48		R	4-(3-(4-clobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphthylene-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		S	

I-49		R	4-(3-(3-flo-4-metoxibenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphthylene-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		S	

I-50		R	4-(3-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-
		S	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
I-51			(R)-9-(xyclopropylmetyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6,8-pentaazabenz[cd]azulen-7(6H)-on
I-52		R	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-(2-metylbutyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -
		S	triazaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin
I-53		R	4-(3-(3,4-diflobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-
		S	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
I-54		R	4-(3-(3,4-diflobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-
		S	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
I-55		S	4-(3-(4-clobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-
		R	metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
I-56		R	4-(9-((4-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-
		S	1,2,2a ¹ -triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
I-57		R	4-(3-(4-flobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-
		S	metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
I-58		R	4-(9-(4-flobenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenz[cd]azulen-4-
		S	yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin

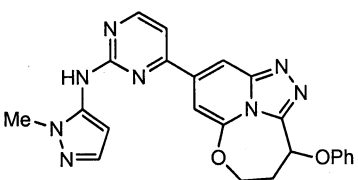
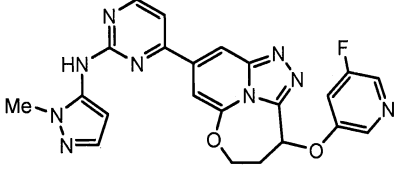
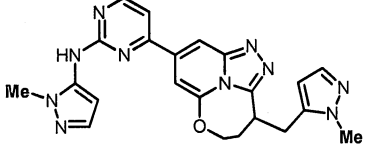
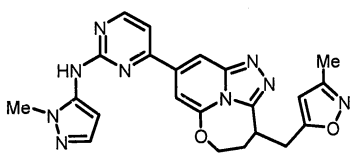
I-59		R	4-(9-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocdazulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-60		R	4-(9-(2-clobenzyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocdazulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		S	
I-61		R	9-benzyl-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		S	
I-62		R	9-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		S	
I-63		R	9-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		S	
I-64		S	6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-9-propyl-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		R	
I-65		R	9-cyclopropyl-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		S	

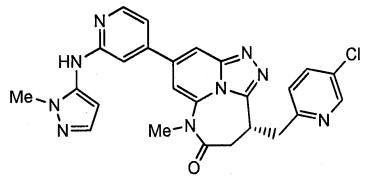
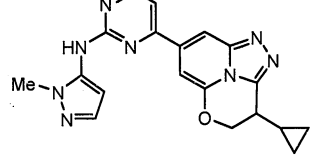
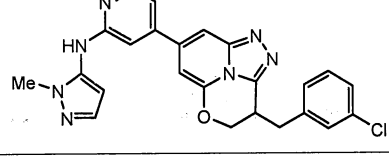
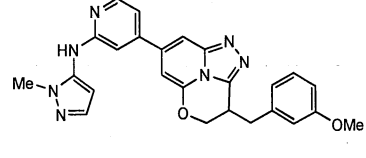
I-66		S	4-(9-(4-flophenoxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -
		R	triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
I-67		S	9-benzyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-
		S	8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
I-68		R	9-isobutyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-
		S	8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
I-69		R	9-isopropyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-
		S	8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
I-70		R	9-(4-flobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-
		S	8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
I-71		R	6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-9-(2,2,2-trifloetyl)-
		S	8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on

I-72		3R	4-(3-benzyl-4-metyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		4S	
I-73		R	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-(trifloemetyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		S	

I-74		R	9-(2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzoc[cd]azulen-7(6H)-on
		S	
I-75		R	9-isobutyl-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzoc[cd]azulen-7(6H)-on
		S	
I-76		3R 4R	4-(3-benzyl-4-methyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		3S 4S	
I-77		R	4-(9-((5-chloropyridin-3-yl)oxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzoc[cd]azulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-78		R	4-(9-((5-chloropyridin-3-yl)oxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzoc[cd]azulen-4-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-79		R	9-(4-flobenzyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzoc[cd]azulen-7(6H)-on
		S	
I-80			(S)-9-(3-clobenzyl)-6-methyl-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzoc[cd]azulen-7(6H)-on
I-81		R	4-(3-(3-methoxybenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin

I-82		R	4-(3-(3-clo-4-flobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphthylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-83		R	4-(3-(3-clo-4-flobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphthylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
I-84		R	9-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		S	
I-85		R	9-(2-flo-4-metoxybenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		S	
I-86		R	6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-9-(2,2,2-trifloetyl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		S	
I-87		R	9-isopropyl-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocdazulen-7(6H)-on
		S	
I-88		S	4-(3-(3-clobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphthylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-89		R	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocdazulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		S	

I-90		S	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-phenoxy-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-91		S	4-(9-((5-flopyridin-3-yl)oxy)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-92		R	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-93		S	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		R	

I-94		R	(R)-9-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a ¹ ,6-tetraazabenzocd]azulen-7(6H)-on
I-95			4-(3-xyclopropyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
I-96			4-(3-(3-clobenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
I-97		R	4-(3-(3-metoxybenzyl)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-amin
		S	

I-98			3-(4-clobenzyl)-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,2,2a ¹ ,3,5-pentaazaaxenaphtylen-4(5H)-on
I-99			3-(3,5-diflobenzyl)-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,2,2a ¹ ,3,5-pentaazaaxenaphtylen-4(5H)-on
I-100			3-(3-clobenzyl)-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,2,2a ¹ ,3,5-pentaazaaxenaphtylen-4(5H)-on
I-101		S	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-propyl-3,4-dihydro-5-oxa-1,2,2a ¹ -triazaaxenaphtylen-7-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-102		R	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-(3,3,3-triflopropyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-103		R	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-propyl-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-104		R	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-propyl-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-105		S	(S)-2-[4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)]-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-9-yl)butannitril
		S	

I-106		S	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-(2,2,2-trifloetyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-107		R	4-(9-isobutyl-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-108		R	4-(9-(4-flophenoxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-109		S	N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(9-((4-metylthiazol-2-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)pyrimidin-2-amin
		R	
I-110		R	4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-2-amin
		S	
I-111		S	4-(9-(3,4-điflophenoxy)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a ¹ -triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin
		R	

và các muối dược dụng của chúng.

11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và ít nhất một tá dược dược dụng.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzocd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(R)-4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(S)-4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

3-benzyl-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaaxenaphtylen-4(5H)-on;

9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on;

(S)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on;

(R)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-đihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenz[cd]azulen-7(6H)-on;

4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(R)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin; hoặc

(S)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

hoặc muối dược dụng của nó.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(R)-4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(S)-4-(9-(4-clobenzyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenz[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

3-benzyl-5-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3H-1,1,2a¹,3,5-pentaazaaxenaphtylen-4(5H)-on;

9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzoc[cd]azulen-7(6H)-on;

(*S*)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzoc[cd]azulen-7(6H)-on;

(*R*)-9-(4-clobenzyl)-6-metyl-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8,9-dihydro-1,2,2a¹,6-tetraazabenzoc[cd]azulen-7(6H)-on;

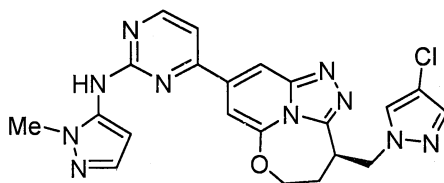
4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzoc[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

(*R*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzoc[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin; hoặc

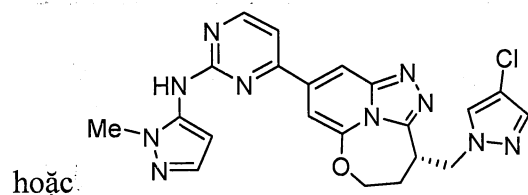
(*S*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzoc[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;

hoặc muối dược dụng của nó; và ít nhất một tá dược dược dụng.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

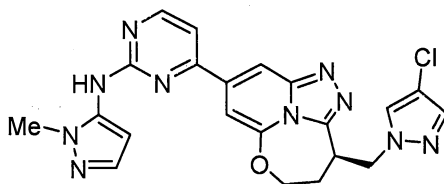


(*R*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-dihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabenzoc[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin

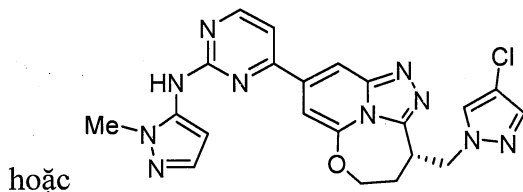


(*S*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;
 hoặc muối được dụng của nó.

15. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm này chứa:



(*R*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin



(*S*)-4-(9-((4-clo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8,9-đihydro-7H-6-oxa-1,2,2a¹-triazabeno[cd]azulen-4-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin;
 hoặc muối được dụng của nó;

và ít nhất một tá dược được dụng.